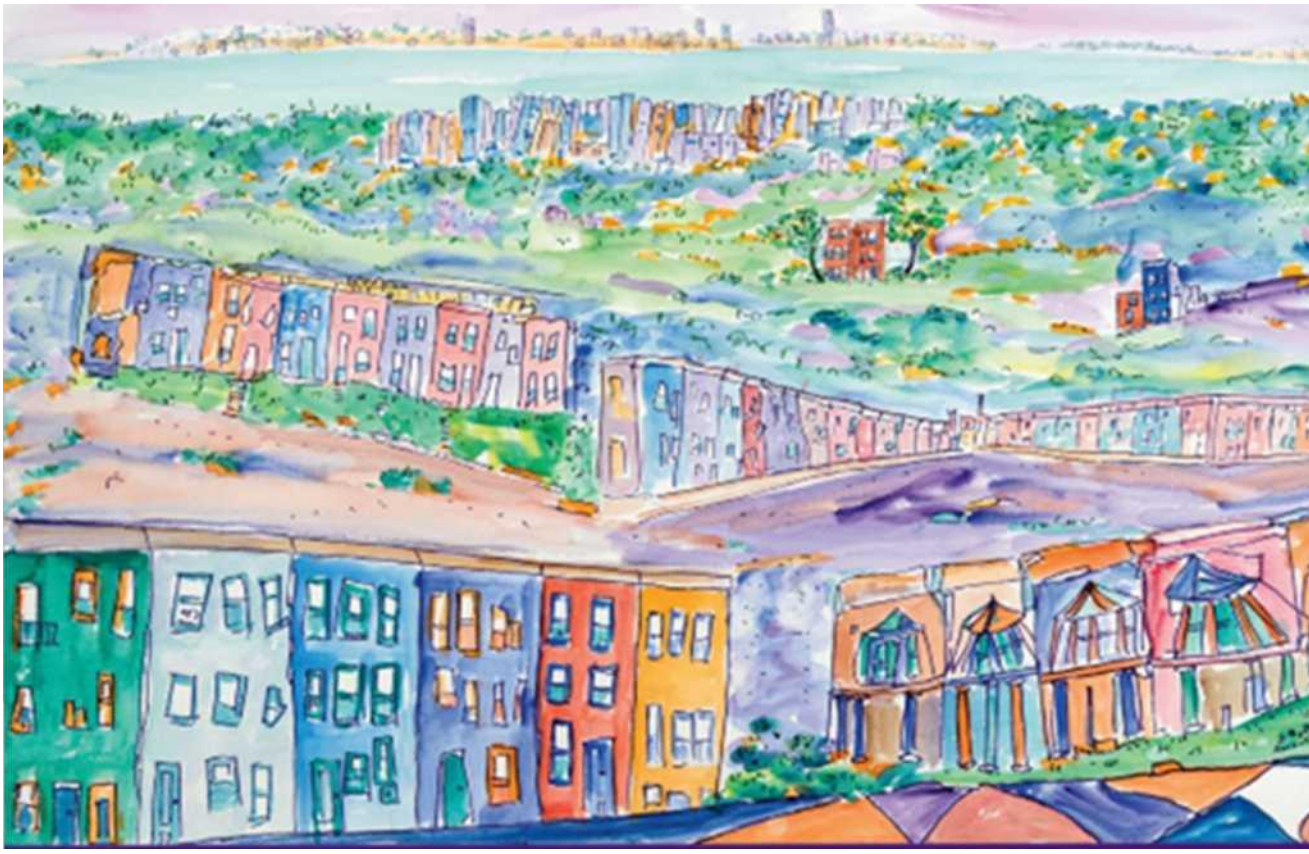
DAVID D. CELENTANO • MOYSES SZKLO

GORDIS EPIDEMIOLOGIE

EDIȚIA A șasea



ELSEVIER

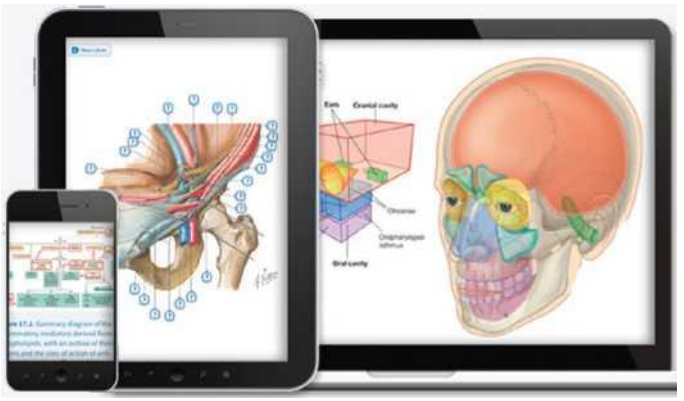
Student | CONSULTA
Buiitwtth ascuns

books

Orice ecran. Oricând.

A -*■ I

Oriunde.



Activaţi versiunea eBook a acestui titlu fără costuri suplimentare.

Cărțile electronice Student Consult vă oferă puterea de a răsfoi și de a găsi conținut, de a vizualiza imagini îmbunătățite, de a partaja note și evidențieri — atât online, cât și offline.

Deblocaţi cartea electronică astăzi.

Vizita **5tudentconsult.inkling.com/redeem**

Îndepărtează-ți codul

Tastați codul în caseta „Introduceți codul”.

Faceți clic pe „Recuperați”

Conectați-vă sau Înregistrați-vă

Accesați „Biblioteca mea”

Este atât de ușor!

Scan this QR code to redeem your eBook through your mobile device:

Place Peel Off Sticker Here

Pentru asistență tehnică:
e-mail studentconsult.help@elsevier.com
sunați la 1-800-401-9962 (în interiorul SUA)
ELSEVIER **sunați la +1-314-447-8200 (în afara SUA)**

Utilizarea ediției curente a versiunii electronice a acestei cărți (eBook) se supune termenilor licenței limitate, netransferabile, acordate pe studentconsult.inkling.com. Accesul la cartea electronică este limitat la prima persoană care răscumpără codul PIN, aflat pe coperta interioară a acestei cărți, la studentconsult.inkling.com și nu poate fi transferat unei alte părți prin revânzare, împrumut sau alte mijloace.

2015v1.0

Epidemiologie Gordis

NOTE PENTRU INSTRUCTORI:

Contactaţi reprezentantul dvs. de vânzări Elsevier pentru resurse didactice, inclusiv o bancă de imagini, pentru *Gordis Epidemiology,* 6e, sau solicitaţi aceste materiale suport la:
http://evolve.elsevier.com/Gordis/epidemiology/

Epidemiologie Gordis

David D. Celentano, ScD, MHS
Dr. Charles Armstrong Catedra și Profesor Departamentul de Epidemiologie
Școala de sănătate publică Johns Hopkins Bloomberg din Baltimore, Maryland

Moyses Szklo, MD, MPH, DrPH
Profesor distins universitar Departamentul de Epidemiologie
Școala de sănătate publică Johns Hopkins Bloomberg din Baltimore, Maryland

ELSEVIER

ELSEVIER

1600 John F Kennedy Blvd.
Ste 1600
Philadelphia, PA 19103-2899

EPIDEMIOLOGIE GORDIS, EDIȚIA A șasea ISBN: 978-0-323-55229-5
Copyright © 2019 de către Elsevier, Inc. Toate drepturile rezervate.

Nicio parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă sub nicio formă sau prin orice mijloc, electronic sau mecanic, inclusiv fotocopiere, înregistrare sau orice sistem de stocare și recuperare a informațiilor, fără permisiunea scrisă a editorului. Detalii despre cum să solicitați permisiunea, informații suplimentare despre politicile de permisiuni ale editorului și aranjamentele noastre cu organizații precum Centrul de autorizare a drepturilor de autor și Agenția de licențiere a drepturilor de autor, pot fi găsite pe site-ul nostru web: www.elsevier.com/permissions .

Această carte și contribuțiile individuale conținute în ea sunt protejate prin drepturi de autor de către Editor (altele decât cele menționate aici).

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

În ceea ce privește orice medicament sau produse farmaceutice identificate, cititorii sunt sfătuiți să verifice cele mai actuale informații furnizate (i) privind procedurile prezentate sau (ii) de către producătorul fiecărui produs care urmează să fie administrat, pentru a verifica doza sau formula recomandată, metoda și durata de administrare și contraindicațiile. Este responsabilitatea practicienilor, bazându-se pe propria experiență și cunoștințele pacienților lor, să pună diagnostice, să determine dozele și cel mai bun tratament pentru fiecare pacient în parte și să ia toate măsurile de siguranță adecvate.

În cea mai mare măsură a legii, nici Editorul, nici autorii, contribuitorii sau editorii nu își asumă nicio răspundere pentru orice vătămare și/sau daune aduse persoanelor sau proprietății ca urmare a răspunderii pentru produse, neglijență sau în alt mod, sau din orice utilizare sau operare a oricăror metode, produse, instrucțiuni sau idei conținute în materialul de aici.

Edițiile anterioare protejate prin drepturi de autor 2014, 2009, 2004, 2000, 1996 de Saunders, o amprentă a Elsevier Inc.

Numărul de control al catalogării în publicație a Bibliotecii Congresului: 2018949544

Publisher: Elyse O'Grady
Senior Content Development Specialist: Deidre Simpson
Publishing Services Manager: Catherine Jackson
Book Production Specialist: Kristine Feeherty
Design Direction: Ryan Cook

Cover credit:
An original watercolor "Remembering Baltimore" by
Haroutune K. Armenian, MD, DrPH
Professor Emeritus
Department of Epidemiology
Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health

Printed in Canada

Last digit is the print number: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

gMK Working together to grow libraries in developing countries
International
www.elsevier.com • www.bookaid.org

In Memoriam

LEON GORDIS, MD, MPH, DrPH

1934–2015

Prefață

Epidemiologia este una dintre disciplinele fundamentale care stau la baza sănătății publice. Cercetarea clinică se bazează în mare măsură pe metodele epidemiologice și pe cercetarea medicală contemporană, în special în studiile de eficiență comparativă și abordările statistice ale „date mari" (cum ar fi utilizarea fișei medicale electronice pentru studii de sănătate). După cum a scris dr. Leon Gordis în prefața sa la cea de-a cincea ediție, „Epidemiologia este știința de bază a prevenirii bolilor și joacă un rol major în dezvoltarea și evaluarea politicilor publice referitoare la sănătate și la problemele sociale și juridice". Există multe utilizări ale epidemiologiei astăzi. Majoritatea cercetărilor epidemiologice se concentrează pe stabilirea unor asociații etiologice între riscurile presupuse și rezultatele asupra sănătății. Cu toate acestea, epidemiologia este utilizată pe scară largă în evaluarea programelor de prevenire primară și secundară, compararea intervențiilor și evaluarea politicilor la nivel de populație. Descoperirile epidemiologice își găsesc de obicei drumul în mass-media publică, oferind publicului și factorilor de decizie date pentru a ghida deciziile personale cu privire la comportamentul lor. Din ce în ce mai mult, controlul axat pe epidemiologie poate cauza cercetătorilor și practicienilor un anumit disconfort, deoarece interpretarea principiilor epidemiologice de bază poate fi supusă unor erori considerabile. Sarcina noastră este să facem transparentă gândirea care stă la baza epidemiologiei.

Această carte se dorește a fi o introducere de bază în definițiile, logica și utilizarea metodei epidemiologice pentru a elucida factorii care influențează sănătatea și boala. Am încercat să ilustrăm principiile cu exemple despre cum se aplică epidemiologia în lumea reală. Exemplele selectate includ atât „exemple clasice" de la primele zile ale dezvoltării disciplinei epidemiologie până la exemple contemporane . Acolo unde este cazul, ne bazăm pe exemple referitoare la practica clinică.

La moartea doctorului Gordis în 2015, cea de-a șasea ediție a acestei cărți a fost revizuită de doi autori noi, ambii care au lucrat cu și sub profesorul Gordis și au fost implicați activ în predarea epidemiologiei la Johns Hopkins de peste patru decenii. În general, am păstrat structura și organizarea ediției anterioare. În cea de-a cincea ediție, obiectivele de învățare au fost inserate în majoritatea capitolelor și le-am revizuit și am actualizat exemplele de-a lungul întregii. Au fost adăugate întrebări noi de revizuire suplimentare la majoritatea capitolelor. O schimbare semnificativă a fost prezentarea și ordinea metodelor în epidemiologie care au fost prezentate anterior la sfârșitul Secțiunii I și mai pe larg în Secțiunea II. În loc să conducem cu studiul randomizat (sau designul „experimental") și apoi să comparăm designul studiului observațional cu standardul de aur, am organizat prezentarea metodelor epidemiologice de-a lungul unui continuum de studiu de la observație clinică, la serii de cazuri, la utilizarea studiilor ecologice și apoi la investigații transversale ca abordare fundamentală a dezvoltării ipotezelor epidemiologice. Urmăm apoi cu modele de caz-control și de cohortă, ducând la studiul randomizat. Aceasta urmărește mai organic dezvoltarea, în opinia noastră, a modului în care observațiile și ipotezele epidemiologice sunt dezvoltate în practica zilnică de *a face* epidemiologie.

Ca și ediția anterioară, cea de-a șasea ediție este formată din trei secțiuni. Secțiunea I abordează modul în care epidemiologia este utilizată pentru a înțelege sănătatea și dezvoltarea bolilor în populații, precum și baza pentru intervenții pentru a influența istoria naturală a bolii. Primele șase capitole oferă cadrul conceptual care stă la baza disciplinei epidemiologie și prezintă multe dintre principiile de bază ale disciplinei . Capitolul 1 oferă o privire de ansamblu asupra epidemiologiei, folosind multe exemple istorice pentru a ilustra modul în care s-a dezvoltat domeniul. Capitolul 2 se referă la modul în care boala este transmisă la populații, atât direct (în cazul agenților patogeni infecțioși), cât și indirect (de exemplu, printr-un vector precum un țânțar sau aer contaminat). Termenii de bază utilizați în epidemii sunt prezentați și ilustrați pentru a ghida elevul în a vedea cum sunt utilizați aceste principii și termeni. Capitol 3 abordează supravegherea bolilor și modul în care măsurăm morbiditatea în populații, în timp ce Capitolul 4 este preocupat de aspectele mortalității și de măsurile impactului bolii în populații. Capitolul 5 se concentrează asupra modalităților de detectare a bolilor în populații, comparând diferite abordări pentru a diferenția persoanele care au o boală de cei care nu sunt boli, articulând modul

în care testele de screening pot fi ajustate pentru a diagnostica mai bine pe cei cu sau fără boala în cauză. Problemele legate de fiabilitatea şi validitatea testelor de screening sunt de interes critic atât pentru clinicieni, cât şi pentru cei care planifică serviciile de sănătate. In sfarsit, Capitolul 6 prezintă modul în care istoria naturală a bolii poate fi folosită pentru a exprima cel mai bine prognosticul bolii, folosind exemple de fatalitate de caz şi supravieţuire.

Secţiunea II detaliază metodele utilizate de epidemiologi în primul rând pentru a atribui asocieri între o expunere ipotetică (risc) şi un rezultat de sănătate. Capitolul 7 discută observaţiile iniţiale făcute în practica clinică (raportul de caz) care conduc la recunoaşterea unui cumul de cazuri care par să aibă unele aspecte comune (seria de cazuri). Aceasta este urmată de o introducere în designul ecologic şi analiza acestuia, cu precauţii în ceea ce priveşte interpretarea acestuia. În cele din urmă, studiile transversale (instantanee) sunt prezentate ca bază pentru dezvoltarea ipotezelor. Capitolul 8 oferă apoi o introducere în studiile observaţionale, aşa cum sunt utilizate în mod obişnuit în epidemiologie, abordând studiile de control de caz şi studiile de cohortă, care sunt apoi comparate în Capitolul 9 . Până în acest punct, abordăm expunerile aşa cum apar în populaţii, unde suntem observatori ai expunerilor şi a impactului lor presupus asupra rezultatelor sănătăţii. În Capitolul 10 trecem apoi la - abordarea „experimentală" (trial randomizat) în care investigatorul „atribuie" expunerea sau intervenţia în sănătate – în general aleatoriu – pentru a studia participanţii pentru a aborda modul în care acest lucru influenţează rezultatul sănătăţii. În acest caz, expunerea se află sub controlul investigatorului, nu al participantului la studiu, o diferenţă crucială în studiul randomizat în comparaţie cu designul de cohortă sau alt studiu observaţional. Capitolul 11 discută o serie de probleme implicate în desfăşurarea studiilor randomizate, inclusiv dimensiunea eşantionului, puterea şi generalizarea; determinarea eficacităţii (vs. eficacitate); considerente etice; şi fazele US Federal Drug Administration pentru evaluarea noilor medicamente. În Capitolul 12 prezentăm aspecte privind estimarea riscului, inclusiv riscul absolut şi relativ şi interpretarea acestora, calcularea şi interpretarea unui raport de şanse într-un studiu caz-control şi într-un studiu de cohortă şi procedând astfel într-un studiu caz-control cu perechi de potrivire. Capitolul 13 conceptul de risc este extins pentru a include calculul şi interpretarea riscului atribuibil, riscurile atribuibile populaţiei şi utilizarea acestora în evaluarea succesului programelor de prevenire. Inferenţa cauzală este introdusă în Capitolul 14 şi se concentrează pe modul de a deduce inferenţe în investigaţiile epidemiologice. Capitolul 15 prezintă probleme de părtinire, confuzie şi interacţiune în studiile epidemiologice şi discută modul în care acestea influenţează inferenţa cauzală. In sfarsit, Capitolul 16 abordează rolul contribuţiilor genetice şi ale mediului la etiologia bolii şi prezintă noi metode de cercetare genetică utilizate în mod obişnuit în studiile epidemiologice astăzi.

Secţiunea III abordează utilizările epidemiologiei în sănătatea publică de zi cu zi. Ultimele patru capitole abordează unele dintre problemele critice cu care se confruntă domeniul astăzi. Capitol 17 ilustrează modul în care principiile şi modelele epidemiologice descrise în Secţiunile I şi II sunt utilizate în evaluarea serviciilor de sănătate. Capitolul 18 abordează utilizarea epidemiologiei pentru a evalua programele de screening, în timp ce capitolul 19 detaliază modul în care epidemiologia poate fi utilizată pentru a aborda domeniile majore ale politicii de sănătate publică. Capitolul final rezumă problemele etice cu care se confruntă în practica epidemiologiei şi trece în revistă unele dintre problemele profesionale importante cu care se confruntă acest domeniu în prezent.

Am continuat în utilizarea de către profesorul Gordis a ilustraţiilor şi a exemplelor pentru a demonstra modul în care problemele şi principiile epidemiologice sunt puse în practică. Am actualizat pe larg exemplele şi am adăugat exemple noi în text. Multe dintre capitolele anterioare au fost editate şi actualizate pe larg, unele capitole fiind mult extinse. Prezentarea epidemiologiei genetice a fost puternic editată şi actualizată, reflectând creşterea uimitoare a cercetării genomice din ultimii 5 ani. În În capitolul 16 am adăugat un glosar de termeni de epidemiologie genetică pentru a oferi studentului câteva îndrumări pentru acest domeniu oarecum complex. În cele din urmă, au fost adăugate noi întrebări de revizuire la sfârşitul majorităţii capitolelor.

Scopul nostru pentru această carte este de a permite cititorului să aprecieze modul în care epidemiologia poate fi utilizată pentru a răspunde problemelor de sănătate a populaţiei cu care se confruntă societatea de astăzi. Aşteptările noastre nu este ca cititorul să poată efectua o investigaţie epidemiologică. Mai degrabă, sperăm că va exista o apreciere a ceea ce este epidemiologia, care sunt proiectele de cercetare de bază şi de evaluare şi modul de interpretare a constatărilor de bază în

un studiu epidemiologic. Sperăm că entuziasmul pe care îl simţim cu privire la utilizările epidemiologiei va ajunge la cititorul acestui text.

Ilustraţia de copertă selectată pentru această ediţie a *Epidemiologiei Gordis* are o semnificaţie aparte. Această acuarelă originală de Haroutune Armenian, MD, DrPH, creată în august 2017, este intitulată „Remembering Baltimore". Profesorul Armenian a fost profesor de epidemiologie, adjunct al profesorului Gordis timp de mulţi ani şi catedră interimar din 1993-94, până când Jon Samet a devenit preşedinte. „Amintirea lui Baltimore" surprinde cu adevărat peisajul urban din Baltimore, casa adoptată de Dr. Gordis de aproximativ 60 de ani. Casele distinctive din port sunt Baltimore prin chintesenţă, la fel cum „Doamnele pictate" sunt identificate cu San Francisco. O mare parte din cercetările Dr. Gordis s-au concentrat pe bolile pediatrice şi ale copilăriei în Baltimore, aşa cum este ilustrat în multe dintre exemplele din acest text. Suntem deosebit de mândri să includem acest omagiu făcut de Dr. Armenian Dr. Gordis şi pentru prima noastră revizuire a textului său de renume mondial. Această a şasea ediţie ne-a ţinut mintea la prietenul şi mentorul nostru.

David D. Celentano
Moyses Szklo
august 2018

Mulțumiri

Această carte reflectă contribuțiile mai multor generații de profesori de epidemiologie de la Johns Hopkins, mai întâi ca Școala de Igienă și Sănătate Publică și, mai recent, ca Școala de Sănătate Publică Bloomberg. Cursul a fost dezvoltat de facultatea Departamentului de Epidemiologie și a fost predat pentru prima dată ca Principii de Epidemiologie de Dr. Abraham Lilienfeld, președintele departamentului din 1970-75. Dr. Leon Gordis a devenit instructorul cursului în urma unei boli acute suferite de dr. Lilienfeld în timpul predării disciplinei în 1974. Dr. Gordis a fost apoi lector principal în următorii 30 de ani. În plus, dr. Gordis a predat epidemiologie multor cohorte de studenți ai Școlii de Medicină pentru o perioadă similară de timp. Această carte a fost elaborată din aceste experiențe, iar dr. Gordis a fost autorul primelor cinci ediții ale acestui text foarte popular.

Autorii actuali au fost instruiți în domeniul sănătății publice la Johns Hopkins și s-au implicat activ ca membri ai echipei de predare a epidemiologiei timp de mulți ani, când erau la facultate, Dr. Szklo a predat al doilea curs din secvența de epidemiologie, Epidemiologie intermediară. redenumit Inferența epidemiologică în sănătatea publică 1. Conținutul său reflectă această a șasea ediție a *Epidemiologiei Gordis*.

Mulți colegi au adus contribuții neprețuite la această revizuire a *Epidemiologiei Gordis*. Principalul dintre ei a fost regretatul Dr. George W Comstock, mentor, consilier și om de știință înțelept pentru noi doi. De asemenea, mulțumim pentru asistența multor colegi din trecut și actuali, inclusiv Haroutune Armenian, vicepreședintele și președintele interimar al Dr. Gordis, când dr. Gordis a demisionat din funcția de președinte de departament, care a contribuit cu coperta originală, „Remembering Baltimore", pentru această carte. Mulțumim, de asemenea, fostului nostru catedr, Jonathan Samet, și Michel Ibrahim, care ni s-au alăturat ca profesor după pensionarea sa din 2002 ca decan la Universitatea din Carolina de Nord-Chapel Hill. Alții care au avut un impact major asupra programului de predare din departament includ Javier Nieto, Rosa Crum, Paul Whelton, Stephen Gange, Shruti Mehta și Alvaro Munoz. Co- instructori foști ai cursului introductiv, le mulțumim lui Bill Moss, Elizabeth Platz și Jennifer Deal pentru dedicarea lor de a educa zeci de studenți în domeniul sănătății publice în „arta" epidemiologiei. În special, dr. Deal a adus contribuții remarcabile la cursul nostru introductiv și multe dintre exemplele introduse în această ediție provin din sugestiile ei, pentru care suntem deosebit de recunoscători. De asemenea, este apreciat sprijinul multor decani ai școlii, inclusiv DA Henderson, Al Sommer, Mike Klag și, cel mai recent, Ellen MacKenzie. Cursul pe care se bazează această carte nu ar exista fără dăruirea și cunoștințele pe termen lung ale colegului nostru Allyn Arnold, care a servit drept punte de la anii Gordis până în prezent.

Pregătirea celei de-a șasea ediții a acestei cărți a fost o întreprindere semnificativă pentru noi. Scopul nostru a fost să păstrăm vocea doctorului Gordis – și umorul – și să păstrăm cât mai mult posibil stilul textului. Am căutat, de asemenea, să actualizăm exemple și să intercalăm noi ilustrări ale principiilor epidemiologice pe care le prezentăm, împreună cu clasicele cinstite care au fost incluse în edițiile anterioare.

Youssef Farag, MBBCh, MPH, PhD, a fost de neprețuit în pregătirea celei de-a șasea ediții. Este un tânăr medic epidemiolog strălucitor, talentat și muncitor, pe care l-am recrutat pentru a ne ajuta în acest efort extraordinar. În timp ce își termina doctoratul în epidemiologie la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Youssef și-a asumat detaliile pregătirii acestui text - de la actualizarea cifrelor CDC privind morbiditatea și mortalitatea, până la colaborarea strânsă cu Institutul Național al Cancerului pentru a efectua noi analize de date pentru a ilustra punctele epidemiologice cheie și la găsirea referințelor sugerate vag de noi. El a condus reorganizarea semnificativă a capitolelor în ediția a șasea, inclusiv rescrierea de la zero a unor secțiuni întregi noi în mai multe capitole. El a luat, de asemenea, inițiativa de a actualiza exemple învechite din cunoștințele sale despre problemele medicale și de sănătate publică actuale și înțelegerea sa fermă a literaturii relevante. Contribuțiile sale creative au facilitat simplificarea și clarificarea conceptelor convenționale provocatoare în epidemiologie.

Pe parcursul unei perioade de peste un an, de la discuțiile noastre aprofundate din cadrul întâlnirilor săptămânale, numeroase e-mailuri între ele și multiple revizuiri pentru fiecare capitol, acest proiect nu s-ar fi derulat niciodată atât

de bine fără angajamentul şi natura sa calmă şi hotărâtă, pentru care suntem foarte recunoscători. Credem cu tărie că va fi un viitor lider în epidemiologie.

Capitolul despre rolul geneticii în epidemiologia contemporană a fost puternic influenţat de colegii noştri de epidemiologie genetică Priya Duggal şi Terri Beaty. Acest domeniu s-a schimbat atât de rapid – şi este complicat din punct de vedere tehnologic pentru naivi – încât ne-au ajutat să facem o revizuire majoră în această a şasea ediţie. Nu le putem mulţumi suficient pentru contribuţiile lor la acest capitol.

Charlotte Gerczak a fost nepreţuită în editarea acestui volum. Charlotte a lucrat mulţi ani cu Jonathan Samet şi are foarte multă experienţă în lucrul cu epidemiologi practicanţi. Ochiul ei talentat pentru gramatică, structura propoziţiei şi sensul a făcut din aceasta o carte mult mai bună decât ar fi apărut fără revizuirea ei atentă.

Pregătirea celei de-a şasea ediţii a *Gordis Epidemiology* ne-a adus multe amintiri despre Leon şi moştenirea sa la Johns Hopkins. Departamentul s-a schimbat cu siguranţă de când a demisionat din funcţia de preşedinte în 1993. Astăzi suntem o facultate semnificativ mai mare, care acoperă mai multe domenii de epidemiologie în profunzime şi utilizând instrumente de neimaginat chiar şi acum un deceniu. În acelaşi timp, disciplina rămâne întemeiată pe ideile prezentate pentru prima dată de Wade Hampton Frost în zorii şcolii noastre în 1919. Această carte este o mărturie pentru liderii de gândire şi giganţii epidemiologiei care au studiat şi predat epidemiologia la Johns Hopkins în ultimii 100 de ani şi sperăm că ne va ghida în secolul al doilea de cercetare, educaţie şi practică.

David D. Celentano
Moyses Szklo

Cuprins

Secțiunea I
ABORDAREA EPIDEMIOLOGICĂ A BOLII ȘI INTERVENȚII, 1

1 Introducere, 2

2 Dinamica transmiterii bolilor, 20

3 Apariția bolii: I. Supravegherea bolii și măsurile de morbiditate, 41

4 Apariția bolii: II. Mortalitatea și alte măsuri ale impactului bolii, 65

5 Evaluarea validității și a fiabilității testelor de diagnostic și screening, 94

6 Istoria naturală a bolii: moduri de exprimare a prognozei, 123

Secțiunea II
UTILIZAREA EPIDEMIOLOGIEI PENTRU IDENTIFICAREA CAUZEI BOLII, 147

7 Studii observaționale, 149

8 Studii de cohortă, 178

9 Compararea studiilor de cohortă și de caz-control, 193

10 Evaluarea măsurilor preventive și terapeutice: studii randomizate, 197

11 Studii randomizate: câteva probleme suplimentare, 216

12 Estimarea riscului: Există o asociație? 240

13 Mai multe despre risc: estimarea potențialului de prevenire, 259

14 De la asociere la cauzalitate: Deriving Inferences From Epidemiologic Studies, 269

15 Mai multe despre Inferența cauzală: părtinire, confuzie și interacțiune, 289

16 Identificarea rolurilor factorilor genetici și de mediu în cauzarea bolilor, 307

Secțiunea III
APLICAREA EPIDEMIOLOGIEI LA EVALUARE ŞI POLITICA, 332

17 Folosirea epidemiologiei pentru a evalua serviciile de sănătate, 333

18 Abordarea epidemiologică pentru evaluarea programelor de screening, 353

19 Epidemiologie și politici publice, 377

20 Probleme etice și profesionale în Epidemiologie, 395

Răspunsuri la întrebările de revizuire, 409

Index, 411

Această pagină a fost lăsată
goală în mod intenționat

Section I

ABORDAREA EPIDEMIOLOGICĂ A BOLII ŞI INTERVENȚIEI

Această secțiune începe cu o privire de ansamblu asupra obiectivelor epidemiologiei, a unor abordări utilizate în epidemiologie și a exemplelor de aplicații ale epidemiologiei la problemele de sănătate umană (Cap. 1). Apoi se discută despre modul în care se transmit bolile (Capitolul 2). Bolile nu apar în vid; ele rezultă dintr-o interacțiune a ființelor umane cu mediul lor, inclusiv cu alți oameni. O înțelegere a conceptelor și mecanismelor care stau la baza transmiterii și dobândirii bolii este esențială pentru explorarea epidemiologiei bolilor umane și pentru prevenirea și controlul multor boli infecțioase.

Pentru a discuta conceptele epidemiologice prezentate în această carte, trebuie să dezvoltăm un limbaj comun, în special pentru descrierea și compararea morbidității și mortalității. Prin urmare, capitolul 3 discută morbiditatea și rolul important al epidemiologiei în supravegherea bolii. Capitolul prezintă apoi modul în care măsurile de morbiditate sunt utilizate atât în medicina clinică, cât și în sănătatea publică. Capitolul 4 prezintă metodologia și abordările pentru utilizarea datelor de mortalitate în investigațiile referitoare la sănătatea publică și practica clinică. Alte probleme legate de impactul bolii, inclusiv calitatea vieții și proiectarea poverii viitoare a bolii, sunt de asemenea discutate în Capitolul 4 .

Înarmați cu cunoștințele despre cum să descriem morbiditatea și mortalitatea în termeni cantitativi, ne întoarcem apoi la întrebarea cum să evaluăm calitatea testelor de diagnostic și screening care sunt utilizate pentru a determina ce persoane din populație au o anumită boală (Cap. 5). După ce identificăm oamenii cu boala, avem nevoie de modalități de a descrie istoria naturală a bolii în termeni cantitativi; acest lucru este esențial pentru evaluarea severității unei boli și pentru evaluarea posibilelor efecte asupra supraviețuirii noilor intervenții terapeutice și preventive (Capitolul 6).

Această primă secțiune, apoi, introduce studentul în nomenclatura epidemiologiei, supravegherii și ramificațiile sale pentru determinarea stării de sănătate a populațiilor, apoi se concentrează pe screening și istoria naturală a bolii.

Chapter 1

Introducere

1 definiții ale urii.

— Benjamin Disraeli (1804-1881, prim-ministru britanic 1868 și 1874-1880)

Ce este epidemiologia?

Epidemiologia este studiul modului în care boala este distribuită în populații și al factorilor care influențează sau determină această distribuție. De ce se dezvoltă o boală la unii oameni și nu la alții? Premisa care stă la baza epidemiologiei este că boala, boala, sănătatea proastă și starea de sănătate excelentă nu sunt distribuite aleatoriu în populațiile umane. Mai degrabă, fiecare dintre noi are anumite caracteristici care ne predispun la o varietate de boli diferite sau ne protejează împotriva acestora. Aceste caracteristici pot fi în principal de origine genetică, rezultatul expunerii la anumite pericole de mediu sau comportamentele (bune și rele) în care ne angajăm. Poate cel mai adesea, avem de-a face cu o interacțiune a factorilor genetici, de mediu și comportamentali și sociali în dezvoltarea bolii.

O definiție mai largă a epidemiologiei decât cea dată anterior a fost larg acceptată. Ea definește epidemiologia ca „studiul distribuției și al factorilor determinanți ai stărilor sau evenimentelor legate de sănătate în populații specificate și aplicarea acestui studiu pentru controlul problemelor de sănătate". [1] Ceea ce este de remarcat la această definiție este că include atât o descriere a conținutului disciplinei, cât și motivul pentru care se efectuează investigațiile epidemiologice.

Obiectivele epidemiologiei

Care sunt obiectivele specifice ale epidemiologiei? În primul rând, pentru a identifica *etiologia* sau *cauza* unei boli și factorii ei de risc relevanți (adică, factorii care cresc riscul unei persoane pentru o boală). Dorim să știm cum se transmite boala de la o persoană la alta sau dintr-un rezervor non-uman la o populație umană sau de ce apare din cauza comportamentelor de risc în care se angajează persoana.

scopul final este de a interveni pentru reducerea morbidității și mortalității cauzate de boală. Dorim să dezvoltăm o bază rațională pentru programele de prevenire. Dacă putem identifica factorii etiologici sau cauzali ai bolii și reducem sau eliminam expunerea la acești factori, putem dezvolta o bază pentru programe de prevenire. În plus, putem dezvolta vaccinuri și tratamente adecvate, care pot preveni transmiterea bolii la alții.

Al doilea obiectiv al epidemiologiei este de a determina *amploarea bolii* întâlnite în comunitate . Care este povara bolii în comunitate ? Această întrebare este esențială pentru planificarea serviciilor și a unităților de sănătate și pentru estimarea câți viitori furnizori de servicii medicale ar trebui să fie instruiți.

Un al treilea obiectiv este studierea *istoriei naturale și a prognozei bolii*. În mod clar, anumite boli sunt mai grave decât altele; unele pot fi rapid letale, în timp ce altele pot avea durate extinse de supraviețuire. Multe boli nu sunt fatale, dar pot afecta calitatea vieții sau pot fi asociate cu dizabilitățile. Dorim să definim istoria naturală de bază a unei boli în termeni cantitativi, astfel încât, pe măsură ce dezvoltăm noi moduri de intervenție, fie prin tratamente, fie prin noi modalități de prevenire a complicațiilor, să putem compara rezultatele utilizării acestor noi modalități cu datele de referință pentru a determina dacă noile noastre abordări au fost cu adevărat eficiente.

În al patrulea rând, folosim epidemiologia pentru a evalua atât *măsurile preventive și terapeutice existente, cât și cele nou dezvoltate, precum și modurile de furnizare a asistenței medicale* . De exemplu, screeningul bărbaților pentru cancerul de prostată folosind testul antigenului specific prostată (PSA) îmbunătățește supraviețuirea persoanelor care au cancer de prostată? Creșterea îngrijirii gestionate și a altor sisteme noi de furnizare a asistenței medicale și asigurări de îngrijire a sănătății a avut un impact asupra rezultatelor de sănătate ale pacienților implicați și asupra calității vieții acestora? Dacă da, care a fost natura acestui impact și cum poate fi măsurat?

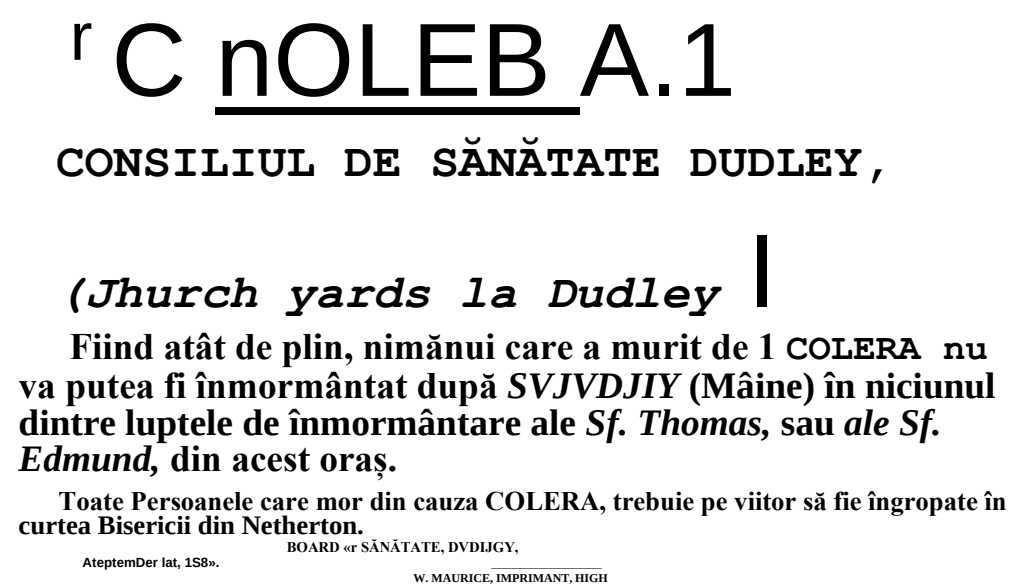
În cele din urmă, epidemiologia poate oferi fundaţia pentru *dezvoltarea politicilor publice* referitoare la problemele de mediu, problemele genetice şi alte consideraţii sociale şi comportamentale privind prevenirea bolilor şi promovarea sănătăţii. De exemplu, este radiaţia electromagnetică emisă de telefoanele mobile, păturile electrice şi plăcuţele de încălzire şi alte aparate de uz casnic un pericol pentru sănătatea umană? Nivelurile ridicate de ozon atmosferic sau de particule sunt o cauză a efectelor negative acute sau cronice asupra sănătăţii populaţiilor umane? Este radonul din case un risc semnificativ pentru fiinţe umane? Ce ocupaţii sunt asociate cu riscuri crescute de îmbolnăvire la lucrători şi ce tipuri de reglementări sunt necesare pentru a reduce aceste riscuri?

SCHIMBAREA MODELELOR DE PROBLEME DE SĂNĂTATE COMUNITARĂ

Un rol major al epidemiologiei este de a oferi indicii asupra schimbărilor care au loc în timp în problemele de sănătate care se prezintă în comunitate. Fig. 1.1 prezintă un semn într-un cimitir din Dudley, Anglia, în 1839. La acea vreme, holera era cauza majoră de deces în Anglia; curtea bisericii era atât de plină încât de acum înainte nu mai era permisă înmormântarea persoanelor care au murit de holeră. Semnul transmite o idee despre importanţa holerei în conştiinţa publicului şi în spectrul problemelor de sănătate publică la începutul secolului al XIX-lea. În mod clar, holera nu mai este o problemă majoră în Statele Unite astăzi, dar în multe ţări cu venituri mici şi devastate de război rămâne o ameninţare serioasă, multe ţări raportând periodic focare de holeră care se caracterizează prin rate mari de deces, adesea ca urmare a îngrijirii medicale inadecvate sau inaccesibile.

Să comparăm principalele cauze de deces în Statele Unite în 1900 şi 2014 (Fig. 1.2). Categoriile de cauze au fost codificate cu culori aşa cum este descris în legenda pentru această figură. În 1900, principalele cauze de deces au fost pneumonia şi gripa, urmate de tuberculoză şi diaree şi enterită. În 2014, principalele cauze de deces au fost bolile de inimă, cancerul, bolile cronice ale căilor respiratorii inferioare şi rănile neintenţionate. Ce schimbare a avut loc? În timpul secolului al XX-lea a avut loc o schimbare dramatică a cauzelor decesului în Statele Unite. În 1900, cele trei cauze principale de deces erau bolile infecţioase; totuşi, acum avem de-a face cu boli cronice care în majoritatea situaţiilor nu sunt transmisibile sau de origine infecţioasă. În consecinţă, tipurile de cercetare, intervenţie şi servicii de care avem nevoie astăzi diferă de cele care erau necesare în Statele Unite în 1900.

Modelul de apariţie a bolii observat în prezent în ţările în curs de dezvoltare este adesea similar cu cel care a fost


r C nOLEB A.1

CONSILIUL DE SĂNĂTATE DUDLEY,

(Jhurch yards la Dudley

Fiind atât de plin, nimănui care a murit de 1 COLERA nu va putea fi înmormântat după *SVJVDJIY* (Mâine) în niciunul dintre luptele de înmormântare ale *Sf. Thomas*, sau *ale Sf. Edmund*, din acest oraș.

Toate Persoanele care mor din cauza COLERA, trebuie pe viitor să fie îngropate în curtea Bisericii din Netherton.

BOARD «r SĂNĂTATE, DVDIJGY,

AteptemDer lat, 1S8».

W. MAURICE, IMPRIMANT, HIGH

Fig. 1.1 Semn în cimitirul din Dudley, Anglia, în 1839. (De la Biblioteca Publică Dudley, Dudley, Anglia.)

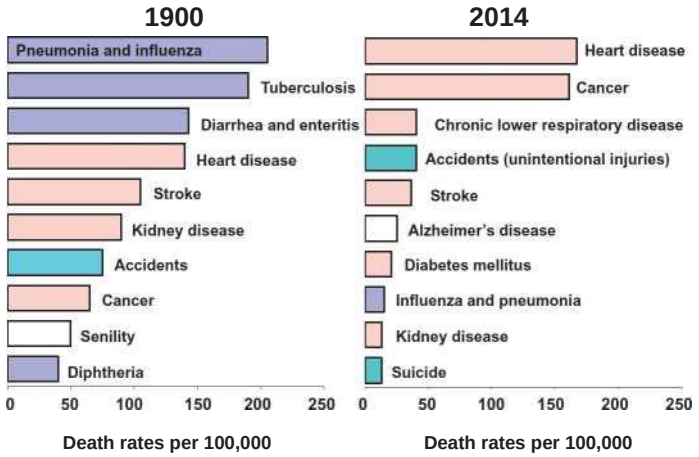


Fig. 1.2 Zece cauze principale de deces în Statele Unite, 1900 și 2014. Deși definițiile bolilor din această figură nu sunt exact comparabile în 1900 și 2014, barele din grafice sunt codificate cu culori pentru a arăta bolile cronice *(roz)*, bolile infecțioase *(violet)*, leziunile *(imbatranirea)* și bolile de îmbătrânire . (Redesenat din Grove RD, Hetzel AM. *Vital Statistics Rates of the United States, 1940—1960.* Washington, DC: US Government Printing Office; 1968; and Kochanek KD, Murphy SL, Xu JQ, Tejada-Vera B. Deaths: Final data for 2014. *Natl Vital Stat.*):-6520416; [Hyattsville, MD: Centrul Național pentru Statistică în Sănătate.])

TABELUL 1.1 **Zece cauze principale de deces și procentele lor din toate decesele, Statele Unite ale Americii, 2014**

Rang	Cauza morții	Nr. decese	Procent (%) din totalul deceselor	Rata de deces ajustată în funcție de vârstă [a]
	Toate Cauzele	2.626.418	100,0	724,6
1	Boli ale inimii	614.348	23.4	167,0
2	Neoplasme maligne (cancer)	591.699	22.5	161,2
3	Boli cronice ale căilor respiratorii	147.101	5.6	40,5
4	Accidente (răni neintenționate)	136.053	5.2	40,5
5	Boli cerebrale	133.103	5.1	36.5
6	boala Alzheimer	93.541	3.6	25.4
7	Diabet zaharat	76.488	2.9	20.9
8	Gripa și pneumonia	55.227	2.1	15.1
9	Nefrită, sindrom nefrotic și nefroză	48.146	1.8	13.2
10	Autovătămare intenționată (sinucidere) Toate celelalte cauze	42.773 687.939	1.6 26.2	13.0

[a] Ratele sunt la 100.000 de locuitori și sunt ajustate în funcție de vârstă pentru populația standard din SUA din 2010.
Notă: este posibil ca procentele să nu totalizeze 100 din cauza rotunjirii.
Date de la Centers for Disease Control and Prevention, Xu JQ, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. *Mortality in the United States, 2015.* NCHS data brief, nr 267. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2016. https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db267_table.pdf . Accesat 17 aprilie 2017.

văzut în Statele Unite în 1900: bolile infecțioase rămân principalele cauze de deces. Cu toate acestea, pe măsură ce țările devin industrializate, acestea manifestă din ce în ce mai mult modelele de mortalitate observate în prezent în țările dezvoltate, mortalitatea din cauza bolilor cronice devenind provocarea majoră (aceasta este denumită în mod obișnuit „tranziția epidemiologică"). Cu toate acestea, chiar și în țările industrializate, pe măsură ce infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) a apărut și incidența tuberculozei a crescut, bolile infecțioase devin din nou probleme majore de sănătate publică. Tabelul 1.1 prezintă cele 10 cauze principale de deces în Statele Unite în 2014. Cele trei cauze principale - bolile de inimă, cancerul și bolile cronice ale căilor respiratorii inferioare - reprezintă aproape 55% din toate decesele, o observație care sugerează ținte specifice pentru

prevenire, dacă se dorește obținerea unei reduceri semnificative a mortalității.

O altă demonstrație a schimbărilor care au avut loc de-a lungul timpului se vede în Fig. 1.3 , care arată anii rămași din viața așteptată în Statele Unite la naștere și la vârsta de 65 de ani pentru anii 1900, 1950 și 2014, după rasă și sex.

Numărul de ani de viață rămași după naștere a crescut dramatic în toate aceste grupuri, cea mai mare parte a îmbunătățirii a avut loc din 1900 până în 1950 și mult mai puțin a avut loc din 1950. Dacă ne uităm la anii de viață rămași la vârsta de 65 de ani, se observă o îmbunătățire foarte mică din 1900 până în 2014. în mortalitatea infantilă și în mortalitatea prin boli ale copilăriei. În ceea ce privește bolile care afectează adulții, în special pe cei de 65 de ani și peste, am avut mult mai puțin succes în extinderea duratei de viață, iar aceasta rămâne o provocare majoră.

Epidemiologie și prevenire

O utilizare majoră a dovezilor epidemiologice este identificarea subgrupurilor din populație care prezintă un risc ridicat de boală. De ce ar trebui să identificăm astfel de grupuri cu risc ridicat? În primul rând, dacă putem identifica aceste grupuri cu risc ridicat, putem direcționa eforturile preventive, cum ar fi programele de screening pentru depistarea precoce a bolii, către populațiile care este posibil să nu fi fost testate înainte și care sunt cel mai probabil să beneficieze de orice intervenții care sunt dezvoltate pentru boală. În Africa sub-sahariană, consilierea și testarea HIV direcționată către bărbații care nu sunt conștienți de statutul lor pot reduce în mod eficient epidemiile dacă acestea sunt legate de îngrijire, au început să primească terapie antiretrovială și continuă în îngrijire.

În al doilea rând, dacă putem identifica astfel de grupuri, putem fi capabili să identificăm factorii sau caracteristicile specifice care le expun un risc ridicat și apoi să încercăm să modificăm acești factori. Este important să rețineți că astfel de factori de risc pot fi de două tipuri. Caracteristici precum vârsta, sexul și rasa, de exemplu, nu sunt modificabile, deși ne pot permite să identificăm grupurile cu risc ridicat. Pe de altă parte, caracteristici precum obezitatea, fumatul, dieta, practicile sexuale și alți factori de stil de viață pot fi potențial modificabili și pot oferi astfel o oportunitate de a dezvolta și introduce noi programe de prevenire care vizează reducerea sau modificarea expunerilor specifice sau a factorilor de risc.

PREVENȚIE PRIMARĂ, SECUNDARĂ ȘI TERIARĂ

În discuția despre prevenire, este util să se facă distincția

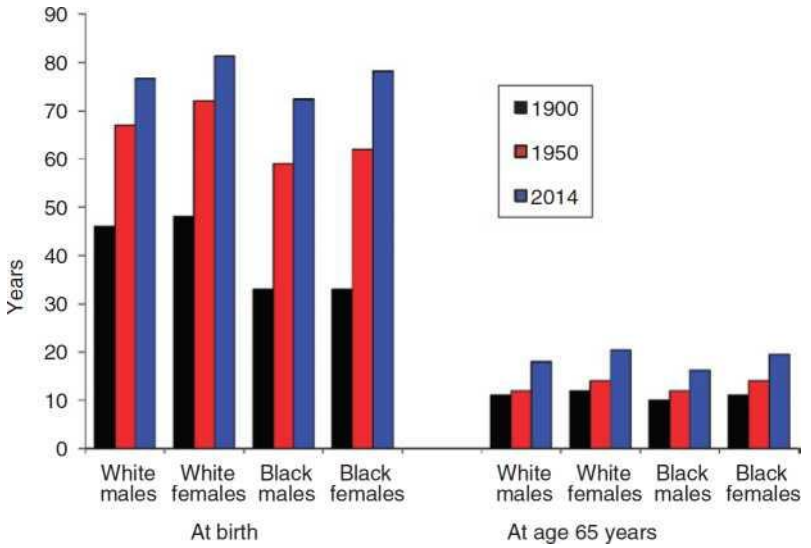


Fig. 1.3 Life expectancy at birth and at 65 years of age, by race and sex, United States, 1900, 1950, and 2014. (Redrawn from National Center for Health Statistics. *Health, United States, 1987DHHS Publication No. 88-1232.* Washington, DC: Public Health Service; March 1988; National Center for Health Statistics. Health, United States, 2015: with special feature on racial and ethnic health disparities; 2016. https://www.cdc.gov/nchs/hus/contents2015. htm#015. Accessed May 2, 2017.)

între prevenirea primară, secundară şi terţiară (Tabelul 1.2).

Prevenţia primară denotă o acţiune întreprinsă pentru a preveni dezvoltarea unei boli la o persoană care este bine şi nu are (încă) boala în cauză. De exemplu, putem imuniza o persoană împotriva anumitor boli, astfel încât boala să nu se dezvolte niciodată sau, dacă o boală este indusă de mediu, putem preveni expunerea unei persoane la factorul de mediu implicat şi, prin urmare, prevenim dezvoltarea bolii. Prevenţia primară este scopul nostru final. De exemplu, ştim că majoritatea cancerelor pulmonare pot fi prevenite. Dacă putem ajuta la oprirea oamenilor de la fumat, putem elimina 80% până la 90% din cancerul pulmonar la fiinţe umane. Cu toate acestea, deşi scopul nostru este de a preveni apariţia bolilor la populaţiile umane, pentru multe boli, cum ar fi cancerul de prostată şi boala Alzheimer, nu avem încă datele biologice, clinice sau epidemiologice pe care să ne bazăm programe eficiente de prevenire primară.

Prevenţia secundară presupune identificarea persoanelor la care un proces de boală a început deja, dar care nu au dezvoltat încă semnele şi simptomele clinice ale bolii. Această perioadă din istoria naturală a unei boli se numeşte *faza preclinică* a bolii şi este discutată în Capitolul 18 . Odată ce o persoană dezvoltă semne sau simptome clinice, se presupune în general că, în condiţii ideale, persoana va căuta şi obţine

TABELUL 1.2 Trei tipuri de prevenire

Tip de prevenire	Definiţie	Exemple
Primar	Prevenirea *dezvoltării inițiale* a unei boli	Imunizare, reducerea expunerii la un factor de
Secundar	Detectarea precoce a *bolii existente* pentru a reduce severitatea și complicațiile	Screening pentru cancer
Terţiar	Reducerea *impactului bolii*	Reabilitare pentru accident vascular cerebral

sfaturi medicale. Obiectivul nostru cu prevenirea secundară este de a detecta boala mai devreme decât ar fi fost detectată cu îngrijirea obişnuită. Prin detectarea bolii într-un stadiu incipient al istoriei sale naturale, adesea prin screening, se speră că tratamentul va fi mai uşor şi/sau mai eficient. De exemplu, majoritatea cazurilor de cancer de sân la femeile în vârstă pot fi detectate prin mamografie . Mai multe studii recente indică faptul că testarea de rutină a scaunului pentru sânge ocult poate detecta cancerul de colon tratabil la începutul istoriei sale naturale, dar colonoscopia este un test mai bun, deşi mult mai costisitor şi invaziv. Motivul pentru prevenirea secundară este că, dacă putem identifica boala mai devreme în istoria sa naturală decât ar avea loc în mod obişnuit, măsurile de intervenţie pot fi mai eficiente şi viaţa prelungită. Poate că putem preveni mortalitatea sau complicaţiile bolii şi putem folosi tratamente mai puţin invazive sau mai puţin costisitoare pentru a face acest lucru. Evaluarea screening-ului pentru boală şi locul unei astfel de intervenţii în cadrul prevenirii bolilor sunt discutate în Capitolul 18 .

Prevenţia terţiară denotă prevenirea complicaţiilor la cei care au dezvoltat deja semne şi simptome ale unei boli şi au fost diagnosticaţi (adică, persoanele care se află în faza clinică a bolii). Acest lucru se realizează în general printr-un tratament prompt şi adecvat al bolii, combinat cu abordări auxiliare, cum ar fi kinetoterapie, care sunt concepute pentru a preveni complicaţiile, cum ar fi contracturile articulare.

Două abordări ale prevenției: O VEDERE ALTA

Două abordări posibile ale prevenirii sunt o abordare bazată pe populaţie şi o abordare cu risc ridicat. [2] În abordarea bazată pe populaţie, o măsură preventivă este aplicată pe scară largă unei întregi populaţii. De exemplu, sfaturi alimentare prudente pentru prevenirea bolilor coronariene sau sfaturi împotriva fumatului pot fi oferite unei întregi populaţii folosind mass-media şi alte abordări de educaţie pentru sănătate. O abordare alternativă este de a viza un grup cu risc ridicat cu măsura preventivă. Astfel, screening-ul pentru colesterol la copii ar putea fi limitat la copiii din familii cu risc ridicat. În mod clar, o măsură aplicată unei întregi populaţii trebuie să fie relativ ieftină şi neinvazivă. O măsură care urmează să fie aplicată unui subgrup al populaţiei cu risc ridicat poate fi mai costisitoare şi poate fi mai invazivă sau mai incomod, dar trebuie să fie capabilă să identifice corect persoanele cu boala. Mai multe despre testele de screening sunt discutate în Capitolul 18 . Abordările bazate pe populaţie pot fi considerate abordări de sănătate publică, în timp ce

abordările cu risc ridicat necesită mai des o acțiune clinică pentru a identifica grupul cu risc ridicat care trebuie vizat. În majoritatea situațiilor, o combinație a ambelor abordări este ideală. Adesea, o abordare cu risc ridicat, cum ar fi consilierea de prevenire , se limitează la întâlniri scurte cu medicii. Aceste abordări sunt discutate în continuare în Capitolul 19 .

Epidemiologie și practică clinică

Epidemiologia este esențială nu numai pentru sănătatea publică, ci și pentru practica clinică. Practica medicinei depinde de datele populației. De exemplu, dacă un medic aude un suflu sistolic apical, un zgomot cardiac produs atunci când sângele curge prin valvele inimii, de unde știe dacă acesta reprezintă insuficiență mitrală? De unde provine aceste cunoștințe? Diagnosticul se bazează pe corelarea constatărilor clinice (cum ar fi constatările auscultatorii - sunete auzite cu ajutorul unui stetoscop) cu constatările patologiei chirurgicale sau autopsiei și cu rezultatele studiilor de ecocardiografie, rezonanță magnetică sau cateterism la un grup mare de pacienți. Astfel, procesul de diagnosticare se bazează pe populație (vezi Capitolul 5). Același lucru este valabil și pentru prognostic. De exemplu, un pacient își întreabă medicul: „Cât mai trebuie să trăiesc, doctore?" iar doctorul răspunde: „Șase luni până la un an". Pe ce bază prognozează medicul? El sau ea face acest lucru pe baza experienței cu grupuri mari de pacienți care au avut aceeași boală, au fost observați în același stadiu al bolii și au primit același tratament. Din nou, prognosticul se bazează pe datele populației (vezi capitolul 6). În cele din urmă, selecția terapiei adecvate se bazează și pe populație. Studiile clinice randomizate care studiază efectele unui tratament la grupuri mari de pacienți reprezintă mijlocul ideal (așa-numitul standard de aur) pentru identificarea terapiei adecvate (vezi capitolele 10). și 11). Astfel, conceptele și datele bazate pe populație stau la baza proceselor critice ale practicii clinice, inclusiv diagnosticul, prognosticul și selecția terapiei. De fapt, medicul aplică un model de probabilitate bazat pe populație pacientului pe masa de examinare.

Fig. 1.4 prezintă un medic care demonstrează că practica medicinei clinice se bazează în mare măsură pe populație

Fig. 1.4 „Ai orice se întâmplă în jur." (Al Ross/The New Yorker Collection/The Cartoon Bank.)

concepte. Ceea ce este descris cu umor aici este un comentariu adevărat asupra unui aspect al practicii pediatrice – un pediatru pune adesea un diagnostic pe baza a ceea ce părintele îi spune la telefon și pe ceea ce știe despre bolile, cum ar fi infecțiile virale și bacteriene, „procurează" în comunitate. Astfel, datele disponibile despre boală în comunitate pot fi foarte utile în sugerarea unui diagnostic, chiar dacă nu sunt concludente. Datele privind etiologia durerilor de gât în funcție de vârsta copilului sunt deosebit de relevante (Fig. 1.5). Dacă infecția apare devreme în viață, este probabil să fie de origine virală. Dacă apare la vârsta de 4 până la 7 ani, este probabil să fie de origine streptococică. La un copil mai mare, *Mycoplasma* devine mai tipică. Deși aceste date nu stabilesc diagnosticul, ele oferă medicului sau altui furnizor de asistență medicală un indiciu bun cu privire la ce agent sau agenți să suspecteze.

Abordare epidemiologică

Cum procedează epidemiologul pentru a identifica cauza unei boli? Raționamentul epidemiologic este un proces în mai multe etape. Primul pas este de a determina dacă există o asociere între expunerea la un factor (de exemplu, un agent de mediu) sau o caracteristică a unei persoane (de exemplu, un nivel crescut de colesterol seric) și prezența bolii în cauză. Facem acest lucru studiind caracteristicile grupurilor și caracteristicile indivizilor.

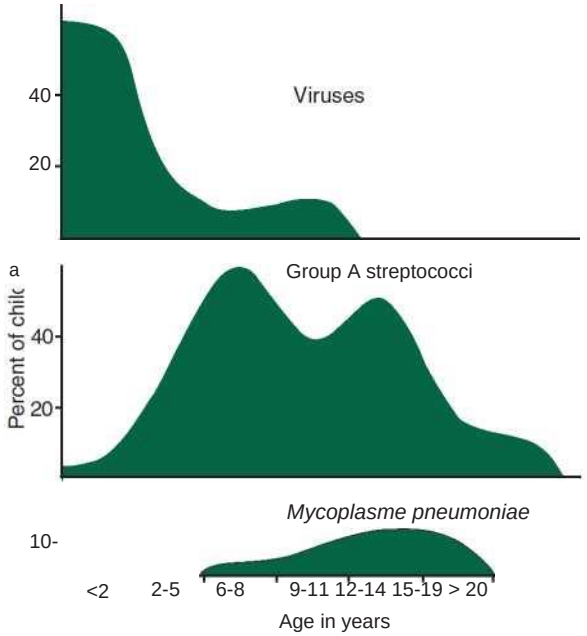


Fig. 1.5 Frequency of agents by age of children with pharyngitis, 1964-1965. (From Denny FW. The replete pediatrician and the etiology of lower respiratory tract infections. *Pediatr Res.* 1969;3:464-470.)

Dacă descoperim că există într-adevăr o asociere între o expunere şi o boală, este neapărat o relaţie cauzală? Nu, nu toate asociaţiile sunt cauzale. Prin urmare, al doilea pas este să încercăm să deducem inferenţe adecvate despre o posibilă relaţie cauzală din tiparele asociaţiilor care au fost găsite anterior. Aceşti paşi sunt discutaţi în detaliu Capitolul 14 .

Epidemiologia începe adesea cu date descriptive. De exemplu, Fig. 1.6 prezintă ratele de gonoree în Statele Unite în 2015, în funcţie de stat. În mod clar, există variaţii regionale marcate în cazurile raportate de gonoree. Prima întrebare care trebuie pusă atunci când vedem astfel de diferenţe între două grupuri sau două regiuni sau în două momente diferite este: „Sunt aceste diferenţe reale?" Cu alte cuvinte, datele din fiecare zonă sunt de calitate comparabilă? Înainte de a încerca să interpretăm datele, ar trebui să fim mulţumiţi că datele sunt valide. Dacă diferenţele sunt reale, atunci ne întrebăm: „De ce au apărut aceste diferenţe?" Există diferenţe în ceea ce priveşte expunerile potenţiale între zonele cu risc ridicat şi zonele cu risc scăzut sau există diferenţe în ceea ce priveşte persoanele care locuiesc în acele zone? Aici îşi începe investigaţia epidemiologia.

Cu mulţi ani în urmă, sa observat că comunităţile în care nivelul natural de fluor în băut

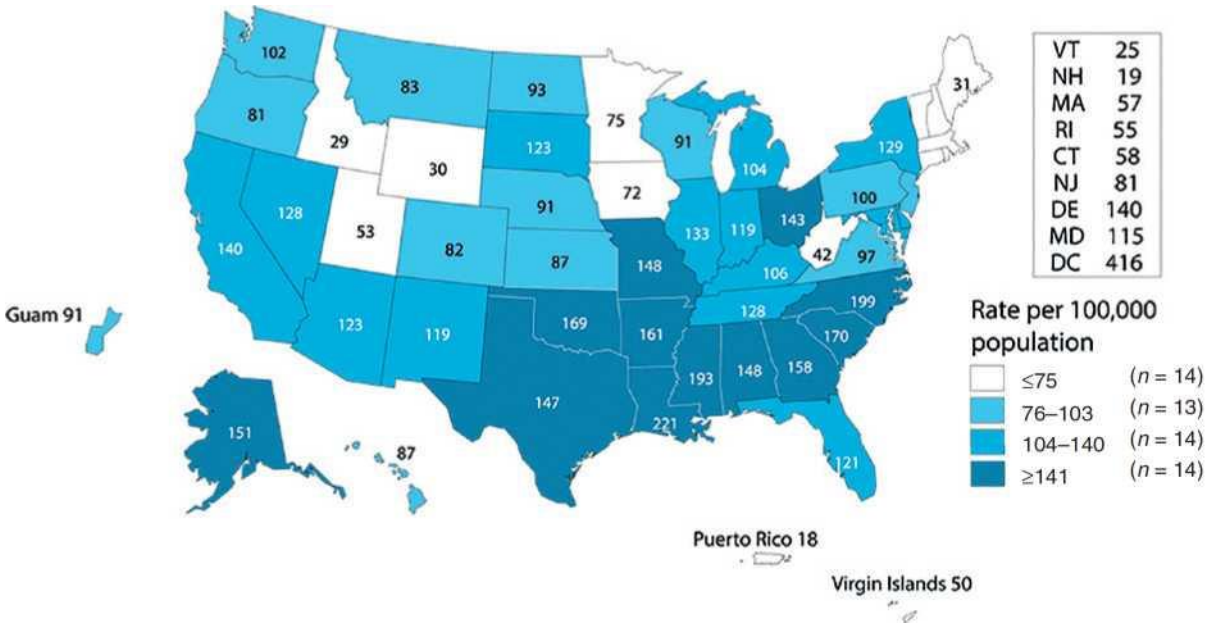


Fig. 1.6 Gonoree: cazuri raportate la 100.000 de locuitori, Statele Unite și teritorii, 2015. Rata totală a cazurilor raportate de gonoree pentru Statele Unite și zonele periferice (Guam, Puerto Rico și Insulele Virgine) a fost de 122,7 la 100.000 de locuitori. (Din gonoree – rate în funcție de stat, Statele Unite și zonele învecinate; 2015. https://www.cdc.gov/std/stats15/figures/15.htm . Accesat 19 aprilie 2015.)

apa a variat, de asemenea, a diferit în ceea ce privește frecvența cariilor dentare la dinții permanenți ai rezidenților. Comunitățile care aveau niveluri scăzute de fluor natural au avut niveluri ridicate de carii, iar comunitățile care au avut niveluri mai mari de fluor în apa lor potabilă au avut niveluri scăzute de carii (Fig. 1.7). Această constatare a sugerat că fluorul ar putea fi o intervenție de prevenire eficientă dacă ar fi adăugat artificial la alimentarea cu apă potabilă. Prin urmare, a fost efectuat un proces pentru a testa ipoteza. Deși, în mod ideal, am dori să randomizăm un grup de oameni fie pentru a primi fluor, fie pentru a nu primi fluor, acest lucru nu a fost posibil cu apa potabilă, deoarece fiecare comunitate are în general o sursă comună de apă. În consecință, două comunități similare din nordul statului New York, Kingston și Newburgh, au fost alese pentru proces. A fost utilizat indicele DMF, un număr de dinți cariați, lipsă și obturați. Datele de referință au fost colectate în ambele orașe, iar la începutul studiului, indicii DMF erau comparabili în fiecare grupă de vârstă din cele două comunități. Apa din Newburgh a fost apoi fluorurată, iar copiii au fost reexaminați un deceniu mai târziu. Fig. 1.8 arată că, în fiecare grupă de vârstă, indicele DMF din Newburgh a scăzut semnificativ aproximativ 10 ani mai târziu, în timp ce în Kingston nu a existat nicio schimbare. Aceasta este o dovadă puternic sugestivă că fluorul preveni cariile.

A fost posibil să facem un pas mai departe în încercarea de a demonstra o relație cauzală între ingestia de fluor și ratele scăzute de carii. Problema de

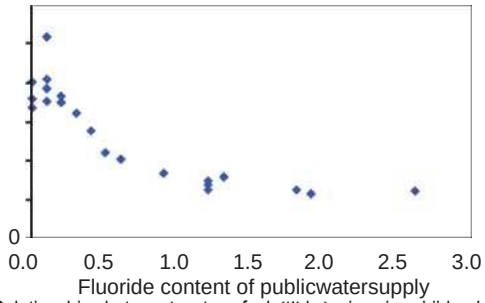
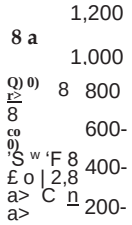


Fig. 1.7 Relationship between (parts per million) caries in children's permanent teeth and fluoride content of public water supply. (Modified from Dean HT, Arnold Jr FA, Elvove E. Domestic water and dental caries: V. Additional studies of the relation of fluoride in domestic waters to dental caries experience in 4,425 white children aged 12 to 14 years of 13 cities in 4 states. *Public Health Rep.* 1942;57:1155-1179.)



fluorizarea aprovizionării cu apă a fost extrem de - controversată, iar în anumite comunități în care apa a fost fluorurată au avut loc referendumuri pentru oprirea fluorizării. Prin urmare, a fost posibil să se analizeze indicele DMF în comunități precum Antigo, Wisconsin, în care fluorura a fost adăugată la alimentarea cu apă și apoi, după un referendum, fluorizarea a fost oprită. După cum se vede în Fig. 1.9 , după ce fluorura a fost îndepărtată, indicele DMF a crescut. Acest lucru a oferit încă o dovadă suplimentară că fluorul a acționat pentru a preveni cariile dentare.

De la observații la acțiuni preventive

În această secțiune, sunt discutate trei exemple din istorie care demonstrează modul în care observațiile epidemiologice au condus la măsuri preventive eficiente în populațiile umane.

IGNÂZ SEMMELWEIS ȘI FEBRA DE COPII

Ignaz Semmelweis (Fig. 1.10) s-a născut în 1818 și a început ca student la drept până când și-a părăsit studiile pentru a urma pregătirea medicală. S-a specializat în obstetrică

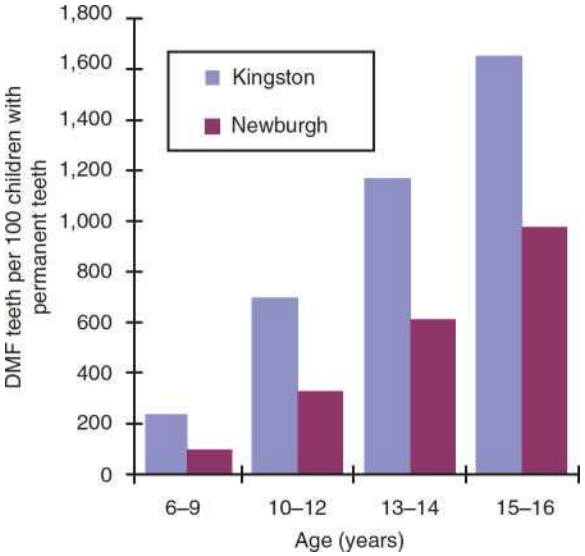


Fig. 1.8 Indici dinți cariați, lipsă și obturați *(DMF)* după 10 ani de fluorizare, 1954-1955. (Modificat din Ast DB, Schlesinger ER. Concluzia unui studiu de 10 ani de fluorizare a apei. *Am J Public Health.* 1956;46:265-271. Copyright 1956 de către Asociația Americană de Sănătate Publică. Modificat cu permisiune.)

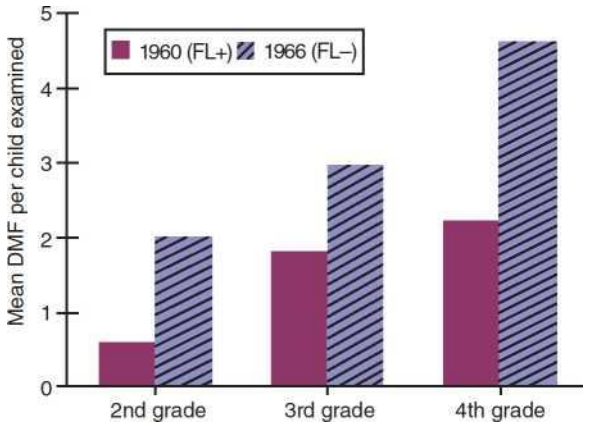


Fig. 1.9 Effect of discontinuing fluoridation in Antigo, Wisconsin, November 1960. *DMF*, Decayed, missing, and filled teeth; *FL+*, during fluoridation; *FL-*, after fluoridation was discontinued. (Modified from Lemke CW, Doherty JM, Arra MC. Controlled fluoridation: the dental effects of discontinuation in Antigo, Wisconsin. *J Am Dent Assoc.* 1970;80:782-786. Reprinted by permission of ADA Publishing Co., Inc.)

Fig. 1.10 Portrait of Ignaz Philipp Semmelweis. (From The National Library of Medicine.)

şi s-a interesat de o problemă majoră clinică şi de sănătate publică a zilei: febra puerperală, cunoscută şi sub denumirea de febră puerperală (cuvântul „puerperal" înseamnă legat de naştere sau de perioada de după naştere).

La începutul secolului al XIX-lea, febra maternă a fost o cauză majoră de deces în rândul femeilor la scurt timp după naştere, cu rate de mortalitate din cauza febrei materne de până la 25%. Multe teorii cu privire la cauza febrei materne erau populare la acea vreme, inclusiv toxinele atmosferice, „constituţiile epidemice" ale unor femei, aerul putred sau influenţele solare şi magnetice. Această perioadă a fost o perioadă de interes crescând pentru anatomia patologică. Deoarece cauza febrei la naştere a rămas un mister, a apărut un mare interes în asocierea constatărilor la autopsiile femeilor care au murit din cauza bolii cu manifestările clinice care le-au caracterizat în timp ce erau bolnave după naştere.

Semmelweis a fost numit responsabil de Prima Clinică Obstetricală a Allgemeine Krankenhaus (Spitalul General) din Viena în iulie 1846. La acea vreme existau două clinici obstetricale, Prima şi a doua. Femeile însărcinate au fost internate pentru naştere la prima clinică sau la a doua clinică pe o bază alternativă de 24 de ore. Prima Clinică era ocupată de medici şi studenţi la medicină, iar Clinica a II-a de moaşe. Medicii şi studenţii la medicină şi-au început zilele făcând autopsii femeilor care au murit din cauza febrei materne; au trecut apoi la acordarea de îngrijiri clinice femeilor internate în Prima Clinică pentru naştere. Moaşele din cadrul Clinicii a II-a nu au efectuat autopsii. Semmelweis fusese impresionat de ratele mortalităţii în cele două clinici în 1842 (Fig. 1.11). Mortalitatea în prima clinică a fost de peste două ori mai mare decât în a doua clinică — 16% comparativ cu 7%.

Semmelweis a presupus că mortalitatea a fost mai mare în prima clinică decât în a doua, deoarece medicii şi studenţii la medicină au trecut direct de la autopsii la pacienţii lor. Multe dintre femeile aflate în travaliu au avut multiple examinări de către medici şi de către studenţii la medicină care învaţă obstetrică. Adesea, aceste examinări manuale au traumatizat ţesuturile vaginului şi uterului. Semmelweis a sugerat că mâinile medicilor şi studenţilor la medicină transmiteau particule cauzatoare de boli din cadavre către femeile care urmau să nască. Suspiciunile sale au fost confirmate în 1847 când prietenul şi colegul său Jakob Kolletschka

a murit din cauza unei infecţii contractate când a fost - perforat accidental cu un cuţit al unui student la medicină în timp ce efectua o autopsie. Semmelweis a concluzionat că medicii şi studenţii la medicină transportau infecţia din camera de autopsie la pacienţii din Prima Clinică şi că acest lucru a explicat ratele ridicate de mortalitate prin febra maternă din Prima Clinică. Rata mortalităţii în Clinica a II-a a rămas scăzută, deoarece moaşele care au ocupat personalul Clinicii a II-a nu au avut contact cu sala de autopsie.

Semmelweis a dezvoltat şi implementat apoi o politică pentru medicii şi studenţii la medicină din

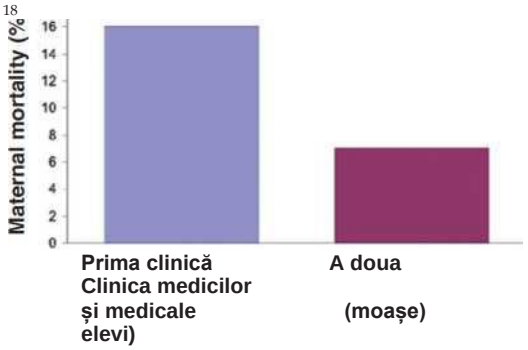


Fig. 1.11 Mortalitatea maternă datorată febrei la naştere, Prima şi a doua clinică, Spitalul General, Viena, Austria, 1842. (Modificat din Centers for Disease Control and Prevention: Hand hygiene in health care settings—supplemental. www.cdc.gov/handhygiene/download/hand_igiena_supliment.ppt . Accesat 11 aprilie 2013.) First Clinic, o politică concepută pentru a preveni febra maternă. El le-a cerut medicilor şi studenţilor la medicină din Prima Clinică să se spele pe mâini şi să se spele sub unghii după ce au terminat autopsiile şi înainte de a intra în contact cu vreunul dintre pacienţi. După cum se vede în Fig. 1.12 , în 1848, mortalitatea în Prima Clinică a scăzut de la 12,2% la 2,4%, o rată comparabilă cu cea observată în Clinica a II-a pentru acelaşi an. Când Semmelweis a fost înlocuit mai târziu de un obstetrician care nu a subscris la teoriile lui Semmelweis şi, prin urmare, a eliminat politica de spălare a mâinilor obligatorie, ratele mortalităţii cauzate de febra maternă au crescut din nou în Prima Clinică - dovezi suplimentare care susţin o relaţie cauzală.

Din păcate, timp de mulţi ani, Semmelweis a refuzat să-şi prezinte concluziile la întâlniri importante sau să trimită rapoarte scrise ale studiilor sale către reviste medicale. Eşecul său de a furniza dovezi ştiinţifice susţinătoare a fost cel puţin parţial responsabil pentru eşecul comunităţii medicale de a accepta ipoteza lui de cauzalitate a febrei infantile şi a propus intervenţia sa în continuare de spălare a mâinilor înainte de a examina fiecare pacient. Printre alţi factori care au stimulat rezistenţa faţă de propunerea sa a fost reticenţa medicilor de a accepta concluzia că prin transmiterea agentului responsabil de febra maternă, aceştia au fost responsabili din neatenţie pentru moartea unui număr mare de femei. În plus, medicii au susţinut că spălarea mâinilor înainte de a vedea fiecare pacient ar consuma prea mult timp. Un alt factor major este că Semmelweis a fost, cel puţin, nediplomatic şi a înstrăinat multe personalităţi de rang înalt din medicină. Ca o consecinţă a tuturor acestor factori,

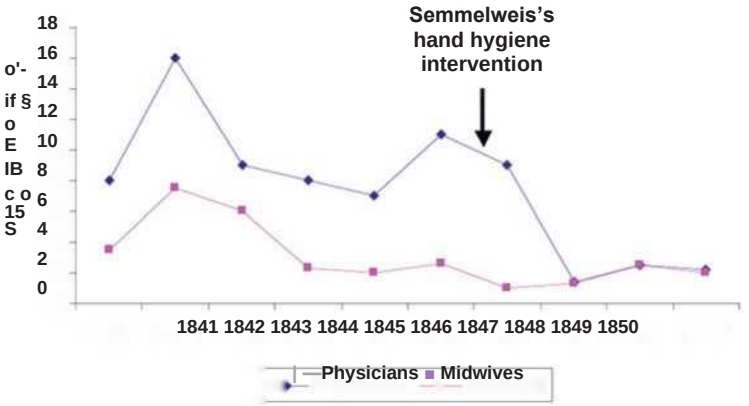


Fig. 1.12 Maternal mortality due to childbed fever, by type of care provider, General Hospital, Vienna, Austria, 1841-1850. (Modified from Mayhall GC. *Hospital Epidemiology and Infection Control.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.)

au trecut mulţi ani înainte ca o politică de spălare a mâinilor să fie adoptată pe scară largă. O biografie excelentă a lui Semmelweis de Sherwin Nuland a fost publicată în 2003. [3]

Lecţiile acestei poveşti pentru realizarea de politici de succes sunt încă relevante astăzi pentru provocarea de a spori acceptarea atât publică, cât şi profesională a politicilor de prevenire bazate pe dovezi. Aceste lecţii includ necesitatea prezentării clare a dovezilor ştiinţifice de susţinere pentru o intervenţie propusă, necesitatea ca implementarea intervenţiei propuse să fie percepută ca fezabilă şi eficientă din punct de vedere al costurilor şi necesitatea de a pune bazele necesare politicii, inclusiv obţinerea de sprijin profesional, precum şi comunitar şi politic.

Ani mai târziu, cauza majoră a febrei la naştere a fost recunoscută a fi o infecţie streptococică. Descoperirile şi recomandările majore ale lui Semmelweis au avut în cele din urmă efecte la nivel mondial asupra practicii medicinei. În mod uimitor , observaţiile şi intervenţiile sugerate au precedat orice cunoaştere a teoriei germenilor şi au demonstrat astfel că este posibilă implementarea unei strategii de prevenire chiar şi atunci când cauza exactă a bolii nu este cunoscută. Cu toate acestea, este, de asemenea, interesant faptul că, deşi nevoia de spălare a mâinilor a fost acum universal acceptată, studii recente au raportat că mulţi medici din spitalele din Statele Unite şi din alte ţări dezvoltate încă nu reuşesc să-şi spele mâinile aşa cum este prescris (Tabelul 1.3).

EDWARD JENNER ŞI VAROLA

Edward Jenner (Fig. 1.13) s-a născut în 1749 şi a devenit foarte interesat de problema variolei, care era un flagel la nivel mondial. De exemplu, la sfârşitul secolului al XVIII-lea, 400.000 de oameni au murit din cauza variolei în fiecare an şi o treime dintre supravieţuitori au fost orbiţi din cauza infecţiilor corneene. Se ştia că cei care au supravieţuit variolei au fost ulterior imuni la boală şi, în consecinţă, a devenit o practică preventivă comună infectarea indivizilor sănătoşi cu variola prin administrarea acestora de material luat de la bolnavii de variolă, procedură numită *variolă* . Cu toate acestea, aceasta nu a fost metoda optimă: unii indivizi variolati au murit din cauza variolei rezultate, i-au infectat pe alţii cu variola sau au dezvoltat alte infecţii.

Jenner a fost interesată să găsească o abordare mai bună și mai sigură pentru prevenirea variolei. El a observat, ca și alți oameni înaintea lui, că femeile de serviciu, tinerele a căror ocupație era mulsul vacilor, au dezvoltat o boală ușoară numită variola bovină. Mai târziu, în timpul focarelor de variolă, variola a părut să nu se dezvolte la aceste tinere. În 1768, Jenner a auzit o afirmație de la o servitoare de lapte: „Nu pot lua variola pentru că am avut deja variola bovină". Aceste date erau observații și nu se bazau pe niciun studiu riguros, dar Jenner s-a

TABLE 1.3 **Compliance With Hand Hygiene Among Physicians, by Specialty, at University of Geneva Hospitals**

Physician Specialty	No. of Physicians	Compliance With Hand Hygiene (% of Observations)
Internal medicine	32	87.3
Surgery	25	36.4
Intensive care unit	22	62.6
Pediatrics	21	82.6
Geriatrics	10	71.2
Anesthesiology	15	23.3
Emergency medicine	16	50.0
Other	22	57.2

Data from Pittet D. Hand hygiene among physicians: performance, beliefs, and perceptions. *Ann Intern Med.* 2004;141:1-8.

Fig. 1.13 Portrait of Edward Jenner. (From the Wellcome Historical Medical Museum and Library, London.)

convins că variola vacii poate proteja împotriva variolei şi a decis să-şi testeze ipoteza.

Fig. 1.14 prezintă un tablou de Gaston Melingue cu Edward Jenner care efectuează prima vaccinare în 1796. (Termenul „vaccinare" este derivat din *vacca,* cuvântul latin pentru „vacă"). În acest tablou, o servitoare de lapte, Sarah Nelmes, îşi bandajează mâna după ce tocmai i s-a îndepărtat ceva material de variolă. Materialul de variolă vacă este administrat de Jenner unui „voluntar" în vârstă de 8 ani, James Phipps. Jenner era atât de convins că variola vacilor va fi protectoare încât 6 săptămâni mai târziu, pentru a-şi testa convingerile, i-a inoculat copilul cu material care tocmai fusese luat dintr-o pustulă de variolă. Copilul nu a contractat boala. Nu ne vom ocupa în acest capitol de problemele etice şi implicaţiile acestui experiment. (În mod clar, Jenner nu a trebuit să-şi justifice studiul în faţa unui comitet de revizuire instituţional!) În orice caz, rezultatele primei vaccinări şi cele care au urmat au salvat în cele din urmă milioane de fiinţe umane din întreaga lume de dizabilităţi şi deces cauzate de flagelul variolei. Ideea importantă este că Jenner nu ştia nimic despre viruşi şi nimic despre biologia bolii. A operat doar pe date observaţionale care i-au oferit baza unei intervenţii preventive.

În 1967, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a început eforturile internaţionale de eradicare a variolei folosind vaccinări cu virusul vaccinia (variola bovină). S-a estimat că, până la acel moment, variola afecta anual 15 milioane de oameni în întreaga lume, dintre care 2 milioane au murit şi milioane au rămas orbi sau desfiguraţi. În 1980, OMS a certificat că variola a fost eradicată. Programul de eradicare a variolei, [4] regizat la acea vreme de Dr. DA Henderson (Fig. 1.15), este una dintre cele mai mari realizări de prevenire a bolilor din istoria omenirii. OMS a estimat că 350 de milioane de cazuri noi au fost prevenite pe o perioadă de 20 de ani. Cu toate acestea, după atacurile teroriste care au ucis aproape 3.000 de oameni în World Trade Center din New York City la 11 septembrie 2001, la nivel mondial a apărut îngrijorarea cu privire la potenţialul bioterorism în urma atacurilor cu antrax din 2001. În mod ironic, posibilitatea ca virusul variolei să fie folosit într-un astfel de scop

Fig. 1.14 *Une des premieres vaccinations d'Edward Jenner* ("One of the first vaccinations by Edward Jenner"), by Gaston Melingue. (Reproduced by permission of the Bibliotheque de l'Academie Nationale de Medecine, Paris, 2007.)

Fig. 1.15 Photograph of Dr. D.A. Henderson (1928-2016), who directed the World Health Organization Smallpox Eradication Program.

a redeschis probleme legate de variolă şi vaccinare despre care mulţi credeau că au fost definitiv retrogradate în istorie prin eforturile de succes de eradicare a bolii. Amploarea ameninţării bioterorismului variolei, împreună cu problemele de risc de vaccinare – atât pentru cei vaccinaţi, cât şi pentru cei care vin în contact cu cei vaccinaţi, în special în mediile spitaliceşti – sunt printre multele care au trebuit să fie abordate. Cu toate acestea, de multe ori sunt disponibile doar date limitate sau echivoce cu privire la aceste probleme pentru a ghida dezvoltarea politicii relevante de prevenire a sănătăţii publice referitoare la o potenţială ameninţare bioterorism de folosire a variolei ca armă.

JOHN SNOW ŞI HOLERA

Un alt exemplu de traducere a observaţiilor epidemiologice în politici publice l-a imortalizat pe John Snow, al cărui portret este văzut în Fig. 1.16 . Snow a trăit în secolul al XIX-lea şi era bine cunoscut ca anestezist care i-a administrat cloroform reginei Victoria în timpul naşterii. Adevărata dragoste a lui Snow a fost însă

Fig. 1.16 Portretul lui John Snow. (Portret în ulei de Thomas Jones Barker, 1847, în Zuck D. Snow, Empson and the Barkers of Bath. *Anesthesia.* 2001;56:227-230.)

epidemiologia holerei, o boală care era o problemă majoră în Anglia la mijlocul secolului al XIX-lea. În prima săptămână a lunii septembrie 1854, aproximativ 600 de oameni care locuiau la câteva străzi de pompa de pe Broad Street din Londra au murit de holeră. La acea vreme, grefierul general era William Farr. Snow şi Farr au avut un dezacord major cu privire la cauza holerei. Farr a aderat la ceea ce s-a numit teoria *miasmatică* a bolii. Conform acestei teorii, care era de obicei susţinută la acea vreme, boala era transmisă printr-o *miasmă* , sau nor, care se agăţa jos de suprafaţa pământului. Dacă ar fi aşa, ne-am aştepta ca oamenii care trăiesc la altitudini mai mici să fie expuşi unui risc mai mare de a contracta o boală transmisă de acest nor decât cei care trăiesc la altitudini mai mari.

Farr a colectat date pentru a-şi susţine ipoteza (Tabelul 1.4). Datele sunt destul de în concordanţă cu ipoteza lui: cu cât altitudinea este mai mică, cu atât rata mortalităţii cauzate de holeră este mai mare. Snow nu a fost de acord; el credea că holera se transmite prin apă contaminată (Fig. 1.17). În Londra, la acea vreme, apă se obţinea prin înscrierea la una dintre companiile de furnizare a apei. Prizele pentru companiile de apă erau într-o parte foarte poluată a râului Tamisa. La un moment dat, una dintre companii, Compania Lambeth, din motive tehnice, fără legătură cu sănătatea, şi-a mutat captarea de apă în amonte în Tamisa, către o parte mai puţin poluată a râului; celelalte companii nu şi-au mutat locaţiile prizelor de apă. Snow a motivat aşadar că pe baza ipotezei sale că a contaminat

TABELUL 1.4 **Decese cauzate de holeră la 10.000 de locuitori în funcţie de înălţimea reşedinţei deasupra nivelului mării, Londra, 1848-1849**

Altitudine deasupra nivelului mării (ft)	Număr de decese
< 20	102
20-40	65
40-60	34
60-80	27
80-100	22
100-120	17
340-360	8

Date de la Farr W. *Vital Statistics: A Memorial Volume of Selections from the Reports and Writings of William Farr* (editat pentru Institutul Sanitar din Marea Britanie de Noel A. Humphreys). Londra: Institutul Sanitar; 1885.

A DROP OF LONDON WATER.

Fig. 1.17 O picătură de apă Tamisa, așa cum este descrisă de *Punch* în 1850. (Din The wonders of a London water drop. *Punch Magazine.* 11 mai 1850; 461:188.)

apa a provocat holera, rata mortalității din cauza holeră ar fi mai mică la oamenii care își iau apa de la Compania Lambeth decât la cei care își obțin apa de la celelalte companii. El a efectuat ceea ce noi numim în prezent „epidemiologie a pantofilor din piele" – mergând din casă în casă, numărând toate decesele cauzate de holeră în fiecare casă și determinând ce companie a furnizat apă fiecărei case.

Descoperirile lui Snow sunt prezentate în Tabelul 1.5 . Tabelul arată numărul de case, numărul deceselor cauzate de holeră și decesele la 10.000 de case. Deși aceasta nu este o modalitate ideală de a evalua, deoarece o casă poate conține un număr diferit de persoane, nu este o aproximare proastă. Vedem că în casele deservite de Southwark and Vauxhall Company, care își obținea apa dintr-o parte poluată a Tamisei, rata mortalității a fost de 315 decese la 10.000 de case. În casele furnizate de Compania Lambeth, care și-a relocat priza de apă în amonte, rata a fost de doar 38 de decese la 10.000 de case. Datele sale erau atât de convingătoare încât l-au determinat pe Farr, grefierul general, să solicite registratorului fiecărui district din sudul Londrei să înregistreze

TABELUL 1.5 Decese cauzate de holeră la 10.000 de case, după sursa de aprovizionare cu apă, Londra, 1854

Aprovizionare cu apă	Nr. Case	Decese din cauza holerei	Decese la 10.000 de case
Southwark și Vauxhall Co.	40.046	1.263	315
Lambeth Co.	26.107	98	38
Alte raioane la Londra	256.423	1.422	56

Date modificate din Snow J. Despre modul de comunicare a holerei. În: *Snow on Holera: A Reprint of Two Papers de John Snow, MD* New York: Fondul Commonwealth; 1936.

care companie de apă aproviziona fiecare casă în care o persoană a murit de holeră. Amintiți-vă că, pe vremea lui Snow, enterotoxicul *Vibrio cholerae* era necunoscut. Nu se știa nimic despre biologia bolii. Concluzia lui Snow că apa contaminată era asociată cu holera sa bazat în întregime pe date de observație. [5]

Ideea este că, deși este extrem de important pentru noi să maximizăm cunoștințele noastre despre biologia și patogeneza bolii, nu este întotdeauna necesar să cunoaștem fiecare detaliu al posibilelor mecanisme patogene de prevenire a bolii. De exemplu, știm că practic fiecare caz de febră reumatică și boală de inimă reumatică a urmat o infecție cu streptococ. Deși *Streptococul* a fost studiat și analizat pe larg, încă nu știm cum și de ce provoacă febră reumatică. Știm că, după o infecție cu streptococ severă, așa cum se observă la recruții militari, febra reumatică nu se dezvoltă la 97 din 100 de persoane infectate. În populația civilă, cum ar fi școlarii, la care infecția este mai puțin severă, febra reumatică se dezvoltă la doar 3 din 1.000 de școlari infectați, dar nu și la restul de 9976 . De ce nu se dezvoltă boala la cei 97 de recruți și 997 de școlari dacă sunt expuși la același organism? Nu știm. Este boala rezultatul unei diferențe nedetectate în organism sau este cauzată de un cofactor care poate facilita aderența streptococilor la celulele epiteliale? Ceea ce știm este că, chiar și fără a înțelege pe deplin lanțul patogenezei

de la infecția cu *streptococ* până la febra reumatică, putem preveni practic fiecare caz de febră reumatică dacă fie prevenim, fie tratăm prompt și adecvat infecțiile streptococice, așa cum a fost cazul în Statele Unite. Absența cunoștințelor biologice despre patogeneză nu ar trebui să fie o piedică sau o scuză pentru neimplementarea unor servicii preventive eficiente.

Luați în considerare fumatul și cancerul pulmonar. Nu știm ce agenți cancerigeni specifici din țigări provoacă cancer, dar știm că peste 80% din cazurile de cancer pulmonar sunt cauzate de fumat. Asta nu înseamnă că nu ar trebui să efectuăm cercetări de laborator pentru a înțelege mai bine cum țigările provoacă cancer. Dar din nou, în paralel cu această cercetare, ar trebui să organizăm programe eficiente de sănătate publică și comunitară pentru a descuraja fumatul pe baza datelor observaționale disponibile.

Fig. 1.18 prezintă datele de mortalitate pentru cancerul de sân și cancerul pulmonar la femeile din Statele Unite. Ratele mortalității prin cancer de sân au rămas relativ constante de-a lungul mai multor decenii, dar au arătat dovezi ale scăderii în primii ani ai secolului XXI. Cu toate acestea, mortalitatea din cauza

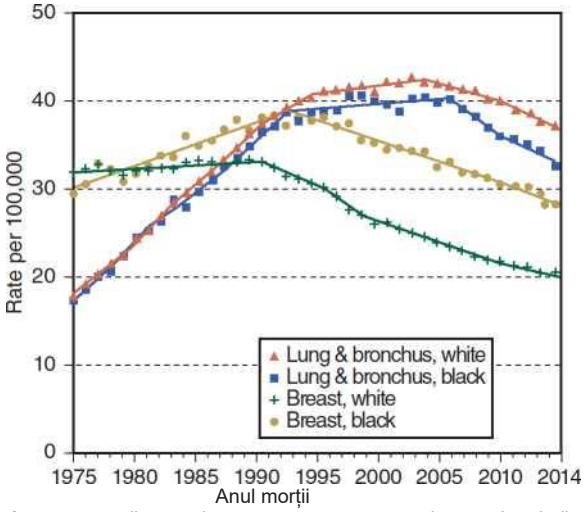


Fig. 1.18 Mortalitatea prin cancer mamar versus pulmonar: femei albe versus femei negre, Statele Unite, 1975-2014, ajustată în funcție de vârstă la standardul din 2000. (De la Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975—2014, National Cancer Institute.* Bethesda, MD, https:// seer.cancer.gov/csr/1975_2014/ , pe baza transmiterii datelor SEER din noiembrie 2016, postată pe site-ul web SEER, aprilie 2017. https://seer.cancer .gov/csr/1975_2014/browse_csr.php ; *Figura 4.9.* Accesat 14 aprilie 2017.)

cancerul pulmonar la femei a crescut constant, deși este posibil să fi început să se stabilizeze, și chiar să scadă ușor, în ultimii ani. Din 1987, mai multe femei din Statele Unite au murit în fiecare an de cancer pulmonar decât de cancer de sân. Astfel, ne confruntăm cu imaginea tragică a unei forme de cancer care poate fi prevenită în mare măsură, cancerul pulmonar, care rezultă dintr-un obicei personal, fumatul, ca principală cauză actuală de deces prin cancer la femeile americane.

În plus, în 1993, fumul de tutun din mediu (fumatul pasiv de la fumatul altor persoane) a fost clasificat drept cancerigen uman cunoscut de către Agenția de Protecție a Mediului, care a atribuit aproximativ 3.000 de decese prin cancer pulmonar la nefumători în fiecare an fumului de tutun din mediu.

Când frecvența unei boli scade, cine merită creditul?

În ultima sută de ani, ratele mortalității cauzate de o serie de boli infecțioase comune au scăzut

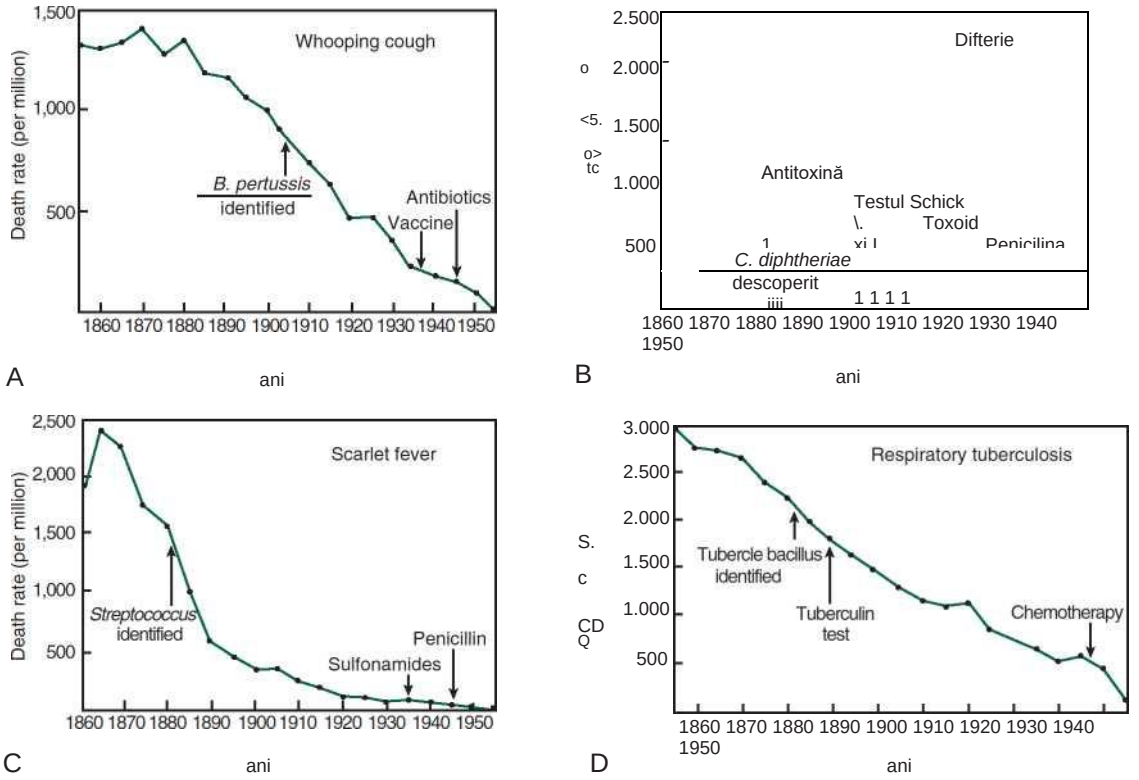


Fig. 1.19 Scăderea ratelor de deces în Anglia și Țara Galilor pentru (A) tuse convulsivă, (B) difterie, (C) scarlatina (copii mai mici de 15 ani) și (D) tuberculoză respiratorie. (Din Kass EH. Infectious diseases and social change. *J Infect Dis.* 1971;123:110-114.)

în Statele Unite. De exemplu, decesele cauzate de infecțiile copilăriei, cum ar fi difterie, pertussis (tuse convulsivă) și scarlatina (o infecție cu streptococ) au scăzut dramatic. În plus, decesele din SUA cauzate de tuberculoză au scăzut semnificativ.

Ar fi tentant de a lega aceste scăderi de îmbunătățiri ale tratamentelor sau vaccinurilor care au devenit disponibile pentru aceste boli în acest timp. Cu toate acestea, în 1971 Edward Kass a publicat graficele prezentate în Fig. 1.19 . [7] Aceste grafice demonstrează că pentru fiecare dintre aceste boli, scăderea majoră a mortalității a avut loc cu mulți ani înainte ca orice tratament sau vaccin eficient să devină disponibil. Fig. 1.20 prezintă o prezentare similară a tendințelor mortalității de-a lungul timpului pentru febra reumatică în secolul al XX-lea [8] În mod clar, cea mai mare parte a scăderii mortalității prin febră reumatică a avut loc cu mult înainte ca penicilina și alte tratamente antistreptococice să devină disponibile.

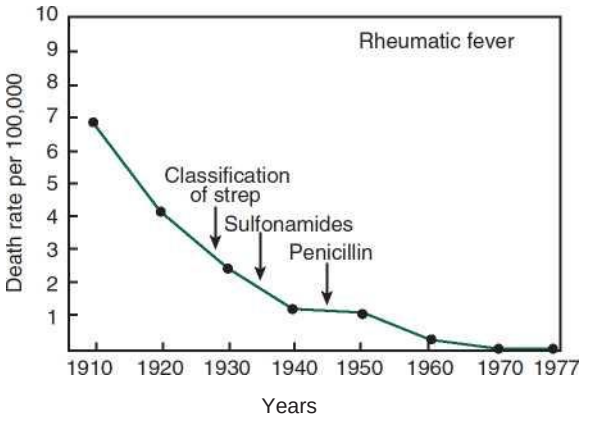


Fig. 1.20 Decline in crude death rates from rheumatic fever, United States, 1910-1977. (From Gordis L. The virtual disappearance of rheumatic fever in the United States: lessons in the rise and fall of disease. T. Duckett Jones Memorial Lecture. *Circulation.* 1985;72:1155-1162.)

Ce poate explica aceste scăderi dramatice chiar înainte ca orice vaccin sau tratament să devină disponibil? Teoretic, este posibil ca atunci când observăm o scădere a mortalității de la o boală infecțioasă, expunerea umană la organismele implicate să fi scăzut sau virulența organismului să se fi diminuat. Cu toate acestea, o explicație mai probabilă pentru scăderea mortalității în aceste și alte exemple este că acestea rezultă în principal din îmbunătățirea condițiilor sociale, apă mai sigură și expunerea redusă la poluanți și nu au fost legate de nicio intervenție medicală. De fapt, Kass și-a intitulat lucrarea din 1971, în care graficele în A apărut Fig. 1.19 , „Boli infecțioase și schimbări sociale". Deși factorii specifici care au fost probabil implicați nu sunt întotdeauna clari, locuințele îmbunătățite, inclusiv salubritatea și nutriția îmbunătățită, pe lângă schimbările simultane ale stilului de viață, sunt factori majori care probabil să fi contribuit semnificativ la declin.

Suntem adesea dornici să atribuim scăderile temporale ale mortalității intervențiilor medicale. Cu toate acestea, lecția ilustrată de exemplele din aceste grafice este că ar trebui să fim precauți înainte de a concluziona că scăderile observate ale mortalității sunt rezultatul intervenției medicale. Având în vedere dificultățile de a obține concluzii cu privire la eficacitatea asistenței medicale numai din scăderea mortalității la nivel de populație, studii epidemiologice riguroase sunt în mod clar esențiale pentru a evalua eficacitatea diferitelor intervenții medicale. Unele dintre abordările utilizate și proiectarea unor astfel de studii pentru evaluarea serviciilor de sănătate sunt discutate în Capitolul 17 .

Integrarea Prevenției și Tratamentului

Prevenirea și terapia sunt considerate prea des ca activități care se exclud reciproc, așa cum se arată în Fig. 1.21 . Cu toate acestea, este clar că prevenirea este parte integrantă a sănătății publice, dar este, de asemenea, parte integrantă a practicii clinice. Rolul medicului este de a menține sănătatea, precum și de a trata boala, dar chiar și tratamentul bolii include o componentă majoră a prevenirii. Ori de câte ori tratăm o boală, prevenim decesul, prevenim complicațiile pacientului sau prevenim impactul asupra familiei pacientului. Astfel, o mare parte din dihotomia dintre terapie și prevenire este o iluzie. Terapia presupune prevenirea secundară și terțiară, aceasta din urmă denotă prevenirea complicațiilor precum dizabilitatea. Uneori implică și prevenție primară. Astfel intregul

ZIGGY
TOM WILSON
© 1986 Universal Press Syndicate
THE DOCTOR SPECIALIZES IN PREVENTIVE MEDICINE... SO IF YOU'RE ALREADY SICK, HE'S NOT INTERESTED.
5-6

Fig. 1.21 Prevenirea și terapia privite ca activități care se exclud reciproc. (ZIGGY © 1986 ZIGGY AND FRIENDS, INC. Retipărit cu permisiunea ANDREWS MCMEEL SYNDICATION. Toate drepturile rezervate.)

spectrul de prevenire ar trebui privit ca parte integrantă atât a sănătății publice, cât și a practicii clinice.

Două decizii foarte diferite din 2012 au pus un accent suplimentar pe legătura dintre prevenire și tratament. În iulie 2012, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) a aprobat utilizarea unui medicament, Truvada (combinație de tenofovir și emtricitabină [medicament antiviral]; Gilead Sciences, Foster City, CA, Statele Unite), pentru prevenirea infecției cu HIV la persoanele cu risc crescut de a dobândi infecția cu HIV (așa-numita profilaxie preexpunere). Din 2004, medicamentul a fost comercializat numai pentru tratamentul persoanelor deja infectate cu HIV – atât pentru cei infectați cronic, cât și pentru cei expuși la o înțepătură de ac sau la alt risc traumatic (așa-numita profilaxie postexpunere [PEP]).

A doua decizie, care a fost anunțată în mai 2012, a fost că un studiu clinic de 5 ani pentru prevenirea unei forme determinate genetic de boala Alzheimer va fi condus de National Institutes of Health. Anchetatorii vor studia 300

de persoane care sunt normali din punct de vedere cognitiv, dar au un risc foarte mare de a dezvolta boala Alzheimer. Studiul a fost inițiat în 2013 și este de așteptat să fie finalizat în 2020. Majoritatea participanților la studiu vor proveni dintr-o familie numeroasă din Medellin,
Columbia, care prezintă un risc ridicat pentru o formă determinată genetic de boală Alzheimer, caracterizată prin debutul precoce a deficiențelor cognitive urmată de demență completă la aproximativ 53 de ani. Medicamentul studiat, crenezumab (anticorpi împotriva a două tipuri de beta-amiloid uman; Genentech, South San Francisco, CA, Statele Unite) este în prezent evaluat în alte două persoane care au deja studii clinice moderate sau moderate. acumularea de amiloid sau declinul cognitiv poate fi încetinit. Astfel, atât în studiul HIV discutat în paragraful anterior, cât și în acest studiu al bolii Alzheimer, medicamentele care au fost utilizate pentru pacienții cu diagnostice clare ale bolilor în cauză sunt acum evaluate ca medicamente care ar putea preveni aceste boli la pacienții cu risc crescut. Ambele studii subliniază necesitatea de a pune legătura între tratament și prevenire în concepțiile noastre în curs de dezvoltare despre alte boli.

Concluzie

Epidemiologia este un instrument de nepreţuit pentru a oferi o bază rațională pe care să poată fi planificate și implementate programe eficiente de prevenire. Epidemiologia este valoroasă atunci când se efectuează investigații clinice pentru evaluarea atât a noilor terapii, cât și a celor care au fost utilizate de ceva timp, precum și a intervențiilor nou dezvoltate pentru prevenirea bolilor. Scopul final este de a îmbunătăți controlul bolii atât prin prevenire, cât și prin tratament, care va preveni decesele cauzate de boală și va îmbunătăți calitatea vieții celor care au dezvoltat o boală gravă. Modelele de studiu utilizate în epidemiologie sunt discutate în capitolele ulterioare.

REFERINȚE

1. Porta M. *A Dictionary of Epidemiology*. a 5-a ed. New York: Oxford University Press; 2008.
2. Rose G. Indivizi bolnavi și populații bolnave. *Int J Epidemiol*. 1985;14:32-38.
3. Nuland SB. *Ciuma medicilor: Germeni, febră la naștere și povestea ciudată a lui Ignâz Semmelweis*. New York: WW Norton/ Atlas Books; 2003.
4. Fenner F, Henderson DA, Arita I, et al. *Variola și eradicarea ei*. Geneva, Elveția: Organizația Mondială a Sănătății; 1988.
5. Johnson S. *Harta fantomă: Povestea celei mai terifiante epidemii din Londra – și cum a schimbat știința, orașele și lumea modernă*. New York: Riverhead Books; 2006.
6. Markowitz M, Gordis L. *Febră reumatică*. a 2-a ed. Philadelphia: WB Saunders; 1972.
7. Kass EH. Bolile infecțioase și schimbările sociale. *J Infect Dis*. 1971;123:110-114.
8. Gordis L. Dispariția virtuală a febrei reumatice în Statele Unite: lecții despre creșterea și căderea bolii. *Circulația* . 1985;72:1155-1162.

Chapter 2

Dinamica transmiterii bolilor

Ţin şase servitori cinstiţi
(M-au învăţat tot ce ştiam);
Numele lor sunt Ce şi De ce şi Când
Şi Cum şi Unde şi Cine.

— Rudyard Kipling [1] (1865-1936)

Obiectivele de învățare

- Introducerea conceptelor legate de transmiterea bolilor folosind ca model abordarea epidemiologică a bolilor transmisibile.
- Să definească termeni importanți legați de apariția bolii într-o populație.
- Pentru a calcula o rată de atac și a ilustra modul în care poate fi utilizată pentru a măsura transmiterea de la persoană la persoană a unei boli.
- Pentru a descrie pașii unei investigații asupra unui focar și a introduce modul în care poate fi utilizată tabelul încrucișat pentru a identifica sursa.

umană nu apare în vid. Rezultă dintr-o interacţiune a gazdei (o persoană), a agentului (de exemplu, o bacterie) şi a mediului (de exemplu, aerul poluat). Deşi unele boli sunt în mare măsură de origine genetică, practic toate bolile rezultă dintr-o interacţiune a factorilor genetici, comportamentali şi de mediu, proporţiile fiind diferite pentru diferite boli. Multe dintre principiile de bază care guvernează transmiterea bolilor sunt cel mai clar demonstrate folosind ca model bolile transmisibile. Prin urmare, acest capitol foloseşte în primul rând astfel de boli ca exemple în revizuirea acestor principii. Cu toate acestea, conceptele discutate sunt aplicabile şi bolilor care nu sunt de origine infecţioasă (de exemplu, fumatul pasiv care cauzează cancer).

Boala a fost descrisă clasic ca rezultat al triadei epidemiologice prezentate în Fig. 2.1 . Conform acestei diagrame, este produsul unei interacţiuni a gazdei umane, a unui agent infecţios sau de alt tip şi a mediului care promovează expunerea. Un vector, cum ar fi ţânţarul sau căpuşa de căprioară, poate fi implicat. Pentru ca o astfel de interacţiune să aibă loc, gazda trebuie să fie susceptibilă. Susceptibilitatea umană este determinată de o varietate de factori, inclusiv fundalul genetic şi caracteristicile comportamentale, nutriţionale şi imunologice. Starea imunitară a unui individ este determinată de mulţi factori, inclusiv experienţa anterioară atât cu infecţia naturală, cât şi cu imunizarea.

Factorii care pot provoca boli umane includ factori biologici, fizici şi chimici, precum şi alte tipuri, cum ar fi stresul sau riscurile comportamentale, care pot fi mai greu de clasificat (Tabelul 2.1).

Moduri de transmisie

Bolile pot fi transmise *direct* sau *indirect* . De exemplu, o boală se poate transmite de la persoană la persoană (transmitere directă) prin contact direct (ca în cazul infecţiilor cu transmitere sexuală). Transmiterea indirectă poate avea loc printr-un vehicul comun, cum ar fi o sursă de aer sau apă contaminată, sau printr-un vector precum ţânţarul. Unele dintre modurile de transmisie sunt prezentate în Caseta 2.1 .

Fig. 2.2 este o fotografie clasică care arată dispersia picăturilor după un strănut. Demonstrează în mod clar potenţialul unui individ de a infecta un număr mare de oameni într-o perioadă scurtă de timp. După cum a subliniat Mims:

O persoană infectată poate transmite gripa sau răceala unei zeci de persoane în decursul unei ore nevinovate într-o cameră aglomerată. O infecţie venerică, de asemenea, trebuie să se răspândească progresiv de la persoană la persoană pentru a se menţine în natură, dar ar fi o sarcină formidabilă să transmitem infecţia venerică la o asemenea amploare. [2]

Astfel, diferite organisme se răspândesc în moduri diferite şi potenţialul unui anumit organism de răspândire

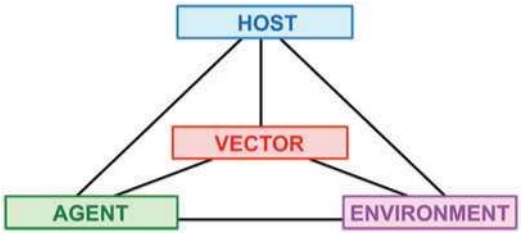


Fig. 2.1 Triada epidemiologică a unei boli.

TABEL 2.1 **Factori care pot fi asociaţi cu un risc crescut de îmbolnăvire umană**

Caracteristicile gazdei	Tipuri de agenţi şi exemple	Factori de mediu
Vârstă	Biologic	Temperatură
Sex	bacterii,	Umiditate
Rasă	virusuri	Altitudine
Religie	Chimic	Înghesuirea
Vamă	metale grele,	Locuințe
Ocupaţie	alcool,	Cartier
Profil genetic	fum	Apă
Starea civilă	Fizic	Lapte
Familial	traume,	Mâncare
fundal	radiatii,	Radiația
Anterior	foc	Poluarea
boli	Nutriţional	Zgomot
Starea imunitară	Lipsa, excesul	

CASETA 2.1 MODURI DE TRANSMITERE A BOLII

1. Direct
   a. Contact de la persoană la persoană
2. Indirect
   a. Vehicul comun
      1) Expunere unică
      2) Expuneri multiple
      3) Expunere continuă
   b. Vector

iar producerea focarelor depinde de caracteristicile organismului, cum ar fi rata de creştere, calea prin care se transmite de la o persoană la alta şi numărul de persoane susceptibile din comunitate.

Fig. 2.2 Dispersarea picăturilor în urma unui strănut violent. (Retipărit cu permisiunea de la Jennison MW. *Aerobiology.* 17:102, 1947. Copyright 1947 Asociația Americană pentru Avansarea Științei.)

Fig. 2.3 este o diagramă schematică a suprafeţelor corpului uman ca locuri de infecţie microbiană şi vărsare. Tractul digestiv poate fi considerat ca un tub deschis care traversează corpul, iar sistemele respirator şi urogenital sunt prezentate ca nişte buzunare oarbe. Fiecare oferă o oportunitate de infectare. Pielea este un alt portal important de intrare pentru agenţii infecţioşi, în primul rând prin zgârieturi, muşcături sau răni. Agenţii care pătrund adesea prin piele includ streptococii sau stafilococii şi fungi precum tinea (pecingine). Două puncte ar trebui făcute în acest sens: în primul rând, pielea nu este portalul exclusiv de intrare pentru mulţi dintre aceşti agenţi, iar în al doilea rând, infecţiile pot fi dobândite prin mai multe căi. Aceleaşi rute servesc şi ca puncte de intrare pentru agenţii care cauzează boli neinfecţioase. De exemplu, toxinele din mediu pot fi ingerate, inspirate în timpul respiraţiei sau absorbite direct prin piele. Caracteristicile clinice şi epidemiologice ale multor afecţiuni infecţioase şi neinfecţioase se referă adesea la locul expunerii la un organism sau la o substanţă de mediu şi la portalul său de intrare în organism.

Boli clinice și subclinice

Este important să recunoaştem spectrul larg de severitate a bolii. Fig. 2.4 arată conceptul iceberg de boală. Aşa cum cea mai mare parte a unui aisberg este sub apă şi

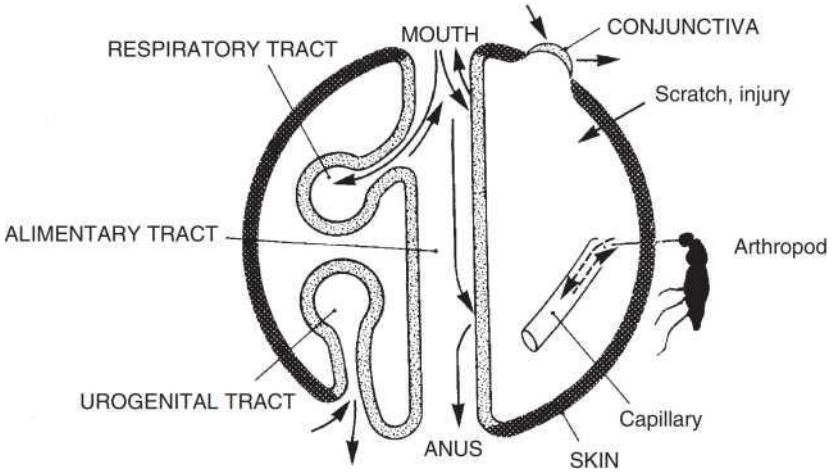


Fig. 2.3 Body surfaces as sites of microbial infection and shedding. (From Mims CA, Nash A, Stephen J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease.* 5th ed. London: Academic Press; 2001.)

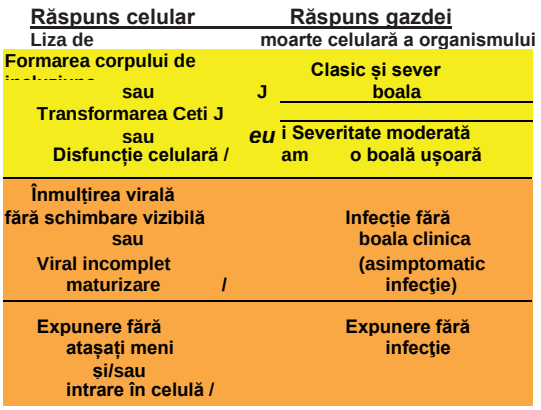


Fig. 2.4 Conceptul „iceberg" de boli infecțioase la nivelul celulei și al gazdei. (Modificat din Evans AS, Kaslow RA, eds. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control.* Ed. a 4-a. New York: Plenum; 1997.)

ascuns vederii, cu doar vârful vizibil, așa că este în cazul bolii: numai boala clinică este ușor evidentă (după cum se vede sub *Răspunsul gazdei* din dreapta Fig. 2.4). Cu toate acestea, infecțiile fără boală clinică sunt importante, în - special în rețeaua de transmitere a bolii, deși nu sunt evidente clinic. În Fig. 2.4 , stadiile biologice corespunzătoare ale patogenezei (mecanismele biologice) și bolii la nivel celular sunt văzute în *stânga.* Conceptul de iceberg este important pentru că nu este suficient să numărăm doar cazurile clinic evidente pe care le vedem; de exemplu, majoritatea cazurilor de poliomielita în zilele de prevac cine au fost subclinice – adică multe persoane care au contractat infecția cu poliomielita nu erau bolnave clinic. Cu toate acestea, ei erau încă capabili să răspândească virusul altora. Ca urmare, nu putem înțelege și explica răspândirea poliomielitei decât dacă se recunoaște grupul de cazuri inaparente (subclinice). Din punctul de vedere al bolii inaparente, această situație nu este diferită în multe boli netransmisibile. Deși aceste boli nu se răspândesc de la o persoană la alta, mulți indivizi, de exemplu, pot trăi mult timp cu o boală renală cronică inaparentă și doar atunci când experimentează o complicație clinică se pune diagnosticul de boală cronică de rinichi.

Fig. 2.5 prezintă spectrul de severitate pentru mai multe boli. Majoritatea cazurilor de tuberculoză, de exemplu, sunt inaparente. Cu toate acestea, deoarece cazurile inaparente pot transmite boala, astfel de cazuri trebuie identificate și tratate pentru a controla răspândirea ulterioară a bolii. În rujeolă, multe cazuri sunt de severitate moderată și doar câteva sunt inaparente. La cealaltă extremă, fără intervenție, rabia nu are cazuri inaparente, iar majoritatea cazurilor netratate sunt fatale. Astfel, avem un spectru de tipare de severitate care variază în funcție de boală. Severitatea pare să fie legată de virulența organismului (cât de eficient este organismul în producerea bolii) și de locul din corp unde organismul

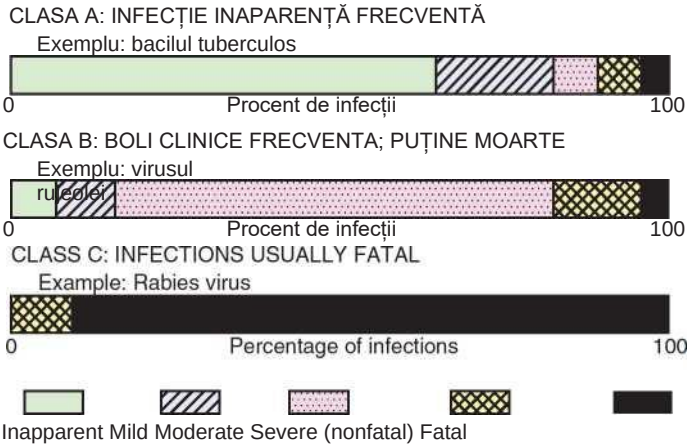


Fig. 2.5 Distribuția severității clinice pentru trei clase de infecții (nu trasate la scară). (Modificat din Mausner JS, Kramer S. *Epidemiology: An Introductory Text.* Philadelphia: WB Saunders; 1985:265.)

se inmulteste. Toți acești factori, precum și caracteristicile gazdei precum răspunsul imun, trebuie să fie apreciați pentru a înțelege modul în care boala se răspândește de la un individ la altul.

Pe măsură ce cunoștințele clinice și biologice au crescut de-a lungul anilor, la fel a crescut și capacitatea noastră de a distinge diferitele stadii ale bolii. Acestea includ boli clinice și nonclinice.

BOALA CLINICĂ

Boala clinică se caracterizează prin semne și simptome.

BOALA NECLINICĂ (INAPARENTĂ).

Boala nonclinica poate include următoarele:

1. *Boala preclinica:* Boala care nu este inca evidenta din punct de vedere clinic, dar este destinata sa evolueze la boala clinica.
2. *Boala subclinica:* boala care nu este evidenta clinic si nu este destinata sa devina evidenta clinic. Acest tip de boală este adesea diagnosticat prin răspunsul serologic (anticorp) sau cultura organismului.
3. *Boală persistentă (cronică):* o persoană nu reușește să „se scuture" de infecție și persistă ani de zile, uneori pentru viață. În ultimii ani, un fenomen interesant a fost manifestarea simptomelor la mulți ani după ce se credea că o infecție a fost rezolvată. Unii adulți care s-au recuperat de poliomielita în copilărie raportează oboseală cronică severă și slăbiciune; acesta a fost numit sindrom postpolio la viața adultă. Acestea au devenit astfel cazuri de boală clinică, deși oarecum diferite de boala inițială.
4. *Boală latentă:* o infecție fără multiplicarea activă a agentului, ca atunci când acidul nucleic viral este încorporat în nucleul unei celule ca provirus. Spre deosebire de infecția persistentă, doar mesajul genetic este prezent în gazdă, nu organismul viabil.

Statutul transportatorului

Un purtător este o persoană care găzduiește organismul, dar nu este infectat, după cum au fost măsurate prin studii serologice (nicio dovadă a unui răspuns anticorp) sau nu prezintă nicio dovadă de boală clinică. Această persoană poate infecta în continuare pe alții, deși infecțiozitatea este în general mai mică decât în cazul altor infecții. Statutul de transportator poate avea o durată limitată sau poate fi cronică, durand luni sau ani. Unul dintre cele mai cunoscute exemple de purtător pe termen lung a fost Mary Mallon, mai cunoscută sub numele de Typhoid Mary, care a purtat *Salmonella typhi* și a murit în 1938. Pe o perioadă de mulți ani, ea a lucrat ca bucătăreasă în zona New York City, trecând din gospodărie în gospodărie sub diferite nume. S-a considerat că ea a provocat cel puțin 10 focare de febră tifoidă, care au inclus 51 de cazuri și 3 decese.

Endemie, epidemie și pandemie

Trebuie definiți alți trei termeni: *endemic, epidemic* și *pandemic. Endemismul* este definit ca fiind obișnuit

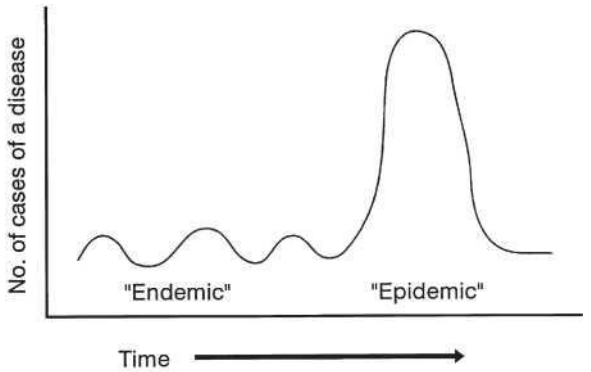


Fig. 2.6 Endemic versus epidemic disease.

prezența unei boli într-o anumită zonă geografică. Se poate referi, de asemenea, la apariția obișnuită a unei anumite boli într-o astfel de zonă (uneori denumită „rata de fond a bolii"). *Epidemia* este definită ca apariția într-o comunitate sau regiune a unui grup de boli de natură similară, în mod clar peste așteptările normale și derivate dintr-o sursă comună sau propagată (Fig. 2.6). *Pandemia* se referă la o epidemie la nivel mondial.

De unde știm când avem un exces față de ceea ce ne așteptăm? Într-adevăr, de unde știm la cât să ne așteptăm? Nu există un răspuns precis la oricare dintre întrebări. Prin supraveghere continuă, putem determina care ar putea fi nivelul obișnuit sau așteptat. În ceea ce privește excesul, uneori un „test interocular" poate fi convingător : diferența este atât de clară încât te lovește între ochi.

Două exemple vor arăta modul în care pandemiile și teama de pandemii se leagă de dezvoltarea politicilor publice. Pacienții cu boală cronică de rinichi sunt adesea anemici, care este de obicei corectat prin injectarea de agenți de stimulare a eritropoiezei (ESA); acestea sunt forme modificate genetic ale hormonului eritropoietină uman. Producătorii de medicamente plătesc medicilor milioane de dolari în fiecare an în schimbul prescrierii acestui medicament pentru anemie, ceea ce a dus la utilizarea extensivă off-label și la suprautilizarea ESA-urilor în Statele Unite (Fig. 2.7). În 2006, două studii clinice au fost publicate în *New England Journal of Medicine* care au ridicat îngrijorări cu privire la siguranța utilizării ESA pentru corectarea anemiei la niveluri optime la pacienții cu boală cronică de rinichi, deoarece niciunul dintre studii nu a anticipat aceste rezultate.

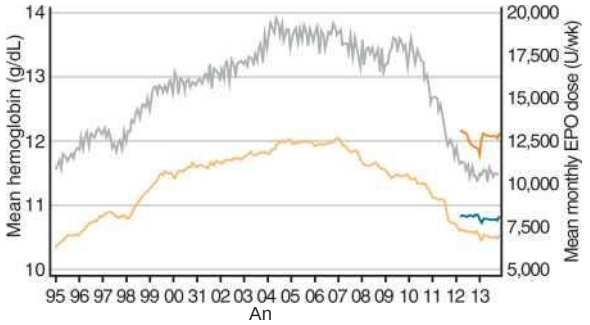


Fig. 2.7 Nivelul mediu lunar de hemoglobină *(Hgb)* și doza medie lunară de epoetină *(EPO)* (exprimată ca unități pe săptămână) la pacienții adulți hemodializați dializați > 90 de zile, susține Medicare, 1995-2013. (De la US Renal Data System. Raportul anual de date USRDS 2015 volumul 2: ESRD în Statele Unite. https://www.usrds.org/2015/download/vol2_USRDS_ESRD_15. pdf . Accesat la 5 iunie 2017.)

Primul studiu clinic, Reducerea riscului cardiovascular prin tratamentul precoce al anemiei cu epoetină beta (CREATE), [3] a arătat că corectarea precoce și completă a anemiei (la un nivel țintă de hemoglobină în intervalul normal) nu a reușit să reducă incidența evenimentelor cardiovasculare în comparație cu corectarea parțială a anemiei. Al doilea studiu, Corectarea hemoglobinei și rezultatele în insuficiența renală (CHOIR), [4] a arătat că o valoare țintă mai mare a hemoglobinei de 13,5 g/dL a fost asociată cu un risc crescut de deces, infarct miocardic, spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă și accident vascular cerebral, toate fără o îmbunătățire a calității vieții în comparație cu o țintă mai mică de hemoglobină de 11,3 g/dL (Fig. 2.8). Drept urmare, în 2007, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a emis un avertisment cutie neagră adăugând restricții semnificative privind utilizarea ESA. [5] Avertismentul de casetă neagră include următoarele: (1) prescriptorii trebuie să utilizeze cea mai mică doză de ESA care va crește treptat concentrația de hemoglobină până la cel mai scăzut nivel suficient pentru a evita necesitatea transfuziei de globule roșii și (2) ESA cresc riscul de deces și de evenimente cardiovasculare grave atunci când sunt administrate pentru a viza o hemoglobină mai mare de 12 g/dL.

Al doilea exemplu implică o problemă care a apărut în 2011, legată de cercetările de laborator asupra virusului H5N1 sau „gripa aviară" (Fig. 2.9). Deși transmiterea H5N1 naturală a fost limitată în primul rând la persoanele care au contact direct cu animalele infectate, în cazurile neobișnuite în care oamenii dobândesc

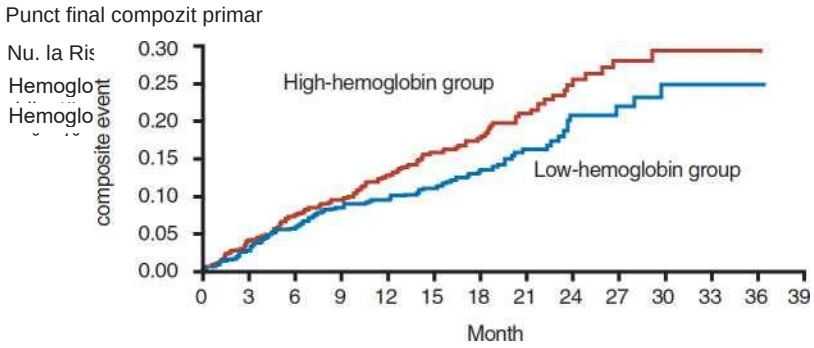


Fig. 2.8 Kaplan-Meier estimates of the probability of the primary composite end point (hospitalization for congestive heart failure without renal replacement therapy, myocardial infarction, stroke, and death). (From Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355:2085-2098.)

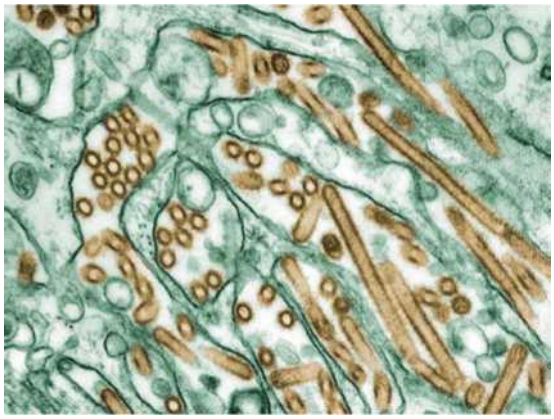


Fig. 2.9 Micrografie electronică cu transmisie colorată a virusurilor gripei aviare A H5N1 (văzute în *aur)* crescute în celule MDCK (văzute în *verde).* (De la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, cu amabilitatea Cynthia Goldsmith, Jacqueline Katz și Sherif R. Zaki.)

infecţia de la animale boala este adesea foarte severă, cu o mortalitate ridicată. Prin urmare, a existat o îngrijorare serioasă că anumite mutaţii ale virusului ar putea creşte transmisibilitatea virusului la om şi, prin urmare, ar putea duce la o pandemie umană. Pentru a înţelege pe deplin posibilitatea unei astfel de mutaţii şi potenţialul de prevenire a acesteia, două laboratoare finanţate de guvern, unul la Centrul Medical Erasmus din Ţările de Jos şi al doilea la Universitatea Wisconsin-Madison din Statele Unite, au creat tulpini H5N1 modificate genetic care ar putea fi transmise prin aer între mamifere (dihoruri).

După revizuirea celor două studii, Consiliul Naţional de Ştiinţă Consultativ pentru Biosecuritate din SUA, pentru prima dată în istoria sa, a recomandat să nu se publice detaliile metodologiilor utilizate în aceste studii. Consiliul a citat potenţiala utilizare abuzivă de către „cei care ar încerca să facă rău" prin participarea la activităţi bioteroriste. Cu toate acestea, alţi oameni de ştiinţă, inclusiv membrii unui grup de experţi reunit de Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS), nu au fost de acord, declarând că munca este importantă pentru eforturile de sănătate publică pentru a preveni o posibilă pandemie la oameni. În ianuarie 2012, un moratoriu asupra unor tipuri de cercetare H5N1 a fost auto-impus de către cercetători pentru a oferi timp pentru discutarea acestor preocupări de către experţi şi de către public. Rezultatele celor două studii au fost publicate ulterior în mai şi iunie 2012. [4,6,7]

Problema majoră nerezolvată este dacă beneficiile potenţiale pentru societate din rezultatele acestor tipuri de studii depăşesc riscurile din răspândirea necontrolată a virusului mutant, care rezultă fie din deficienţe de biosecuritate în laborator (eliberarea accidentală a virusului) fie din activitatea bioteroristă (eliberarea intenţionată a virusului). Oamenii de ştiinţă şi factorii de decizie sunt obligaţi să dezvolte metode de evaluare a riscurilor şi beneficiilor efectuării diferitelor tipuri de

cercetări experimentale. În plus, aceste evenimente ilustrează faptul că cenzura și libertatea academică în știință rămân probleme extrem de relevante astăzi

Focare de boli

Să presupunem că un aliment este contaminat cu un microorganism. Dacă apare un focar în grupul de persoane care au consumat hrana, se numește expunere vehicul *obișnuit* , deoarece toate cazurile care au apărut au fost la persoane expuse la hrana suspectată contaminată. Mâncarea poate fi servită o singură dată, de exemplu, la un prânz cu catering, rezultând o *singură expunere* pentru persoanele care o mănâncă, sau mâncarea poate fi servită de mai multe ori, ducând la *expuneri multiple* pentru persoanele care o mănâncă de mai multe ori. Atunci când o sursă de apă este contaminată cu ape uzate din cauza țevilor neetanșe, contaminarea poate fi fie *periodică,* provocând expuneri multiple ca urmare a presiunilor variate în sistemul de alimentare cu apă, care poate provoca o contaminare intermitentă , fie *continuă* , caz în care o scurgere constantă duce la o contaminare persistentă. Tabloul epidemiologic care se manifestă depinde dacă expunerea este unică, multiplă sau continuă.

În scopul acestei discuții, ne vom concentra pe *focarul cu o singură expunere, vehicul comun,* deoarece problemele discutate sunt văzute cel mai clar în acest tip de focar. Care sunt caracteristicile unui astfel de focar? În primul rând, astfel de focare sunt în general explozive, adică există o creștere bruscă și rapidă a numărului de cazuri de boală sau afecțiune într-o populație . (În mod interesant, epidemiile cu vehicul comun cu o singură expunere ale bolilor netransmisibile, cum ar fi epidemia de leucemie în urma exploziei unei bombe atomice la Hiroshima și Nagasaki, par să urmeze, de asemenea, același tipar.) În al doilea rând, cazurile sunt limitate la persoanele care împărtășesc expunerea comună. Acest lucru este de la sine înțeles, deoarece în primul val de cazuri nu ne-am aștepta ca boala să se dezvolte la persoanele care nu au fost expuse decât dacă ar exista o altă sursă independentă a bolii în comunitate. În al treilea rând, într-un focar alimentar, cazurile apar rar la persoanele care nu au mâncat alimente - adică la cei care dobândesc boala dintr-un caz primar care a mâncat mâncarea. Motivul raritățiirelative a unor astfel de cazuri secundare în acest tip de focar nu este bine înțeles.

În Statele Unite, principala cauză a bolilor legate de alimente este contaminarea cu norovirus (din familia virusului Norwalk). La nivel global, norovirusul are ca rezultat un total de 4,2 miliarde de dolari în costuri directe ale sistemului de îngrijire a sănătății și 60,3 miliarde de dolari în costuri societale pe an. [8]

În ultimele decenii, la bordul navelor de croazieră au apărut un număr tot mai mare de focare de gastroenterită acută (AGE). Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) au raportat că ratele AGE în rândul pasagerilor de pe vasele de croazieră au scăzut de la 27,2 cazuri la 100.000 de zile de călătorie în 2008 la 22,3 în 2014, în timp ce rata în rândul membrilor echipajului a rămas practic neschimbată. [9] Acest lucru ar putea fi atribuit producției de manuale operaționale sau linii directoare specifice care oferă standarde de igienă, creșterea gradului de conștientizare în rândul pasagerilor și membrilor echipajului, programelor de supraveghere a bolilor transmisibile și procedurilor preventive, în plus față de aplicarea reglementărilor și inspecții stricte prin Programul de igienă a navelor (VSP) al CDC, care monitorizează focarele pe navele de croazieră și controlează transmiterea acestora la bordul navelor de croazieră. (Datele de la fiecare focar sunt disponibile pe site-ul lor, http://www.cdc.gov/nceh/ vsp/ .) În zonele cu o prevalență ridicată a norovirusului, în special tipul GII.2 recombinant, cum ar fi în provinciile Guangdong și Jiangsu, China, focarele de AGE continuă să apară frecvent [10] De exemplu, pe 14 decembrie 2014, un elev din clasa a treia a vărsat în clasă și toaletă de mai multe ori și a fost considerat cel mai timpuriu caz suspect de norovirus. În următoarele 3 zile, au fost raportate încă 27 de cazuri, care au fost localizate în principal la etajul patru (12 cazuri) și etajul trei (9 cazuri) al clădirii școlii. Fig. 2.10 prezintă curba epidemiei cu numărul de cazuri în fiecare zi. Primul vârf al focarului a fost pe 17 decembrie, care începea să scadă când s-au urmat implementarea măsurilor de control precum carantina și dezinfecția. Cu toate acestea, câteva zile mai târziu, pe 25 decembrie, rata de atac a atins din nou vârful, cazurile aparând în principal la etajul doi (12 cazuri) și la etajul trei (5 cazuri). Pentru a limita în mod agresiv focarul, școala a fost închisă temporar, iar focarul a luat sfârșit pe 31 decembrie.

Imunitate și susceptibilitate

Cantitatea de boală într-o populație depinde de un echilibru între numărul de oameni din acea populație

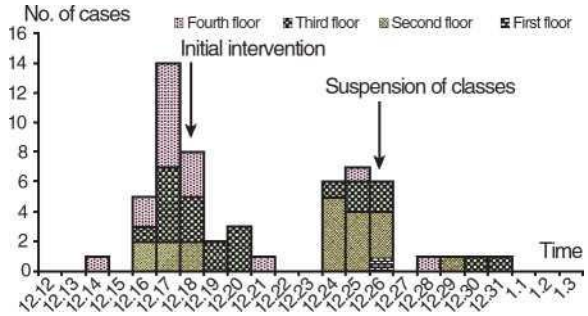


Fig. 2.10 Distribuția cazurilor grupate pe etaj și după data apariției focarului într-o școală din provincia Jiangsu, China, în 2014. (Din Shi C, Feng WH, Shi P et al. An acute gastroenteritis outbreak caused by GII.17 norovirus in Jiangsu Province, China. *Int J Infect Dis;* .492016)

care sunt susceptibili și, prin urmare, expuși riscului de boală și numărul de persoane care nu sunt susceptibile sau imune și, prin urmare, nu sunt expuse riscului. Ei pot fi imuni pentru că au avut boala anterior (și au anticorpi) sau pentru că au fost imunizați. De asemenea, este posibil să nu fie susceptibili pe bază genetică. În mod clar, dacă întreaga populație este imună, nu se poate dezvolta nicio epidemie. Dar echilibrul este de obicei găsit undeva între imunitate și susceptibilitate, iar atunci când se îndreaptă spre susceptibilitate, probabilitatea unui focar crește. Acest lucru a fost observat în special la populațiile izolate anterior, care au fost mai târziu expuse bolilor. De exemplu, în secolul al XIX-lea, Panum a observat că rujeola a apărut în Insulele Feroe sub formă epidemică atunci când indivizii infectați au intrat în populația izolată și susceptibilă. [11] Într-un alt exemplu, focare severe de dureri în gât streptococice s-au dezvoltat atunci când noi recruți susceptibili au sosit la Stația Navală Marilor Lacuri. [12]

Imunitatea turmei

Imunitatea de turmă este definită ca rezistența unui grup de oameni la atacul unei boli la care o mare parte din membrii grupului sunt imuni. Dacă un procent mare din populație este imun, este posibil ca întreaga populație să fie protejată, nu doar cei care sunt imuni. De ce apare imunitatea de turmă? Se întâmplă pentru că boala se răspândește de la o persoană la alta în orice comunitate. Odată ce o anumită proporție de oameni din comunitate sunt imune, probabilitatea este mică ca o persoană infectată să întâlnească o persoană susceptibilă căreia îi poate transmite infecția; mai multe dintre întâlnirile lui vor fi cu oameni care sunt imuni. Prezența unei proporții mari de persoane imune în populație scade probabilitatea ca o persoană cu boală să intre în contact cu un individ susceptibil.

De ce este atât de important conceptul de imunitate de turmă? Când desfășurăm programe de imunizare, poate să nu fie necesar să atingem rate de imunizare de 100% pentru a imuniza populația cu succes. Putem obține o protecție extrem de eficientă prin imunizarea unei mari părți a populației; partea rămasă va fi protejată din cauza imunității de turmă.

Pentru ca imunitate de turmă să existe, trebuie îndeplinite anumite condiții. Agentul bolii trebuie să fie limitat la o singură specie gazdă în cadrul căreia are loc transmiterea, iar această transmitere trebuie să fie relativ directă de la un membru al speciei gazdă la altul. Dacă avem un rezervor în care organismul poate exista în afara gazdei umane, imunitatea de turmă nu va funcționa, deoarece pot fi disponibile alte mijloace de transmitere. În plus , infecțiile trebuie să inducă o imunitate solidă. Dacă imunitatea este doar parțială, nu vom construi o proporție mare de oameni imuni în comunitate.

Ce înseamnă acest lucru? Imunitatea de turmă funcționează dacă probabilitatea ca o persoană infectată să întâlnească orice *alt individ* din populație („amestecare aleatorie") este aceeași. Dar dacă o persoană este infectată și toate interacțiunile sale sunt cu persoane care sunt susceptibile (adică, nu există o amestecare aleatorie a populației), este probabil ca el sau ea să transmită boala altor persoane susceptibile. Imunitatea de turmă funcționează optim atunci când populațiile se amestecă în mod constant. Acesta este un concept teoretic deoarece, evident, populațiile nu sunt niciodată amestecate complet aleatoriu. Cu toții ne asociem cu familia și prietenii, de exemplu, mai mult decât cu străinii. Cu toate acestea, gradul în care se atinge imunitatea de turmă depinde de măsura în care populația se apropie de o amestecare aleatorie. Astfel, putem întrerupe transmiterea bolii chiar dacă nu toată lumea din populație este imună atâta timp cât un procent critic din populație este imun.

Ce procent dintr-o populație trebuie să fie imună pentru ca imunitatea de turmă să funcționeze? Acest procent variază de la boală la boală. De exemplu, în cazul rujeolei, care este foarte transmisibil, așa a fost

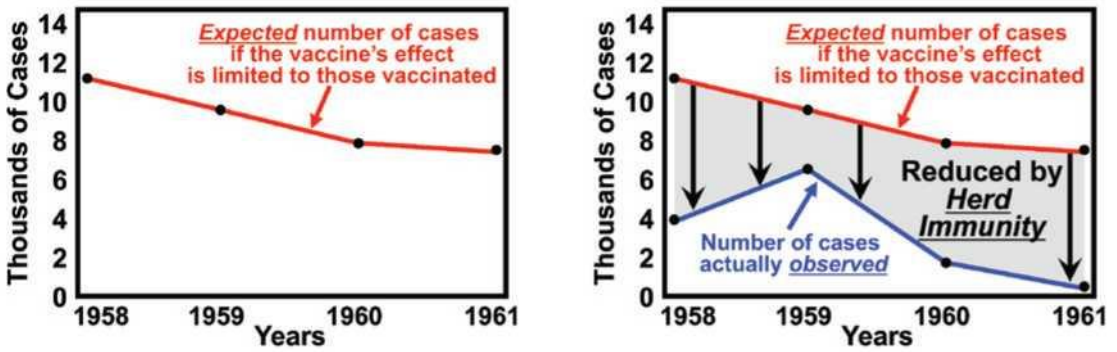


Fig. 2.11 Efectul imunității de turmă, Statele Unite, 1958-61. (A) Numărul așteptat de cazuri de poliomielită paralitică dacă efectul vaccinului a fost limitat la persoanele vaccinate. (B) Numărul de cazuri observate ca urmare a imunității de turmă. (Modificat din American Academy of Pediatrics News. Copyright 1998. Din Stickle G. Poliomielita observată și așteptată în Statele Unite, 1958-1961. *Am J Public Health.* 1964;54:1222-1229.)

a estimat că 94% din populație trebuie să fie imună înainte ca lanțul de transmitere să fie întrerupt. Odată cu scăderea ratelor de imunizare a copiilor în Statele Unite, asociată cu preocupările părinților cu privire la riscul tulburării din spectrul autist, focarele de rujeolă devin din ce în ce mai frecvente. Un total de 125 de cazuri de rujeolă cu erupții cutanate au apărut într-o perioadă de 6 săptămâni; dintre aceste cazuri, 110 erau rezidenți din California (45% nevaccinați), dintre care 35% vizitaseră unul sau ambele parcuri tematice Disney între 17 și 20 decembrie 2014, sursa suspectată de expunere. Dintre cazurile secundare, majoritatea (26/34) au fost contacte apropiate. Alte 15 cazuri asociate cu parcurile tematice Disney au fost raportate în alte șapte state. [13]

Să luăm în considerare imunizarea împotriva poliomielitei și imunitatea de turmă. Din 1951 până în 1954, în Statele Unite au apărut în medie 24.220 de cazuri de poliomielită paralitică în fiecare an. Sunt disponibile două tipuri de vaccin. Vaccinul antipolio oral (OPV) îi protejează nu numai pe cei care sunt vaccinați, ci și pe alții din comunitate prin imunitatea secundară, produsă atunci când persoana vaccinată răspândește virusul vaccin activ la contacte. De fapt, contactele sunt imunizate prin răspândirea virusului de la persoana vaccinată. Dacă sunt protejați în acest fel destui oameni din comunitate, lanțul de transmitere este întrerupt. Cu toate acestea, chiar și vaccinul poliovirus inactivat (IPV), care nu produce imunitate secundară (nu răspândește virusul la persoanele susceptibile), poate produce imunitate de turmă dacă este imunizată suficientă populație. Chiar și cei care nu sunt imunizați vor fi protejați pentru că lanțul de transmitere în comunitate a fost întrerupt.

Din 1958 până în 1961, numai IPV a fost disponibil în Statele Unite. Fig. 2.11A arată numărul așteptat de cazuri în fiecare an dacă vaccinul i-a protejat doar pe cei care au primit vaccinul. Fig. 2.11B arată numărul de cazuri de poliomielita observate efectiv. În mod evident, au apărut mult mai puține cazuri decât s-ar fi așteptat doar din efectele directe ale vaccinului. Diferența dintre cele două curbe reprezintă efectul imunității efective de la vaccin. Astfel, indivizii neimunizați pot obține o anumită protecție fie de OPV, fie de IPV.

Perioadă incubație

Perioada de incubație este definită ca *intervalul de la primirea infecției până la momentul debutului bolii clinice* (debutul simptomelor recunoscute). Dacă vă infectați astăzi, este posibil ca boala cu care sunteți infectat să nu se dezvolte pentru un număr de zile sau săptămâni. În acest timp, *perioada de incubație,* te simți complet bine și nu dai semne de boală.

De ce boala nu se dezvoltă imediat în momentul infecției? Ce contează perioada de incubație? Poate reflecta timpul necesar pentru ca organismul să se reproducă suficient până când atinge masa critică necesară pentru ca boala clinică să apară. Probabil că se referă și la locul din corp în care organismul se reproduce - indiferent dacă se replic superficial, lângă suprafața pielii sau mai adânc în corp (de exemplu, în intestin). Doza de agent infecțios primită în momentul infecției poate influența, de asemenea, durata perioadei de incubație. Cu o doză mare, perioada de incubație poate fi mai scurtă.

Perioada de incubaţie este, de asemenea, de interes istoric, deoarece este legată de ceea ce poate fi singurul progres medical asociat cu Moartea Neagră (ciumă) din Europa. În 1374, când oamenii erau îngrozitor de speriaţi de Moartea Neagră, Republica Veneţiană a numit trei funcţionari care erau responsabili de inspectarea tuturor navelor care intrau în port şi de excluderea navelor care aveau bolnavi la bord. Se spera ca această intervenţie să protejeze comunitatea. În 1377, în portul italian Ragusa, călătorii au fost reţinuţi într-o zonă izolată timp de 30 de zile *(trentini giorni)* după sosire pentru a vedea dacă s-a dezvoltat infecţia. Această perioadă a fost considerată a fi insuficientă, iar perioada de detenţie a fost prelungită la 40 de zile *(quarante giorni).* Aceasta este originea cuvântului *carantina.*

Cât timp am dori să izolăm o persoană? Am dori să izolăm o persoană până când aceasta nu mai este infecţioasă pentru alţii (trecută prin perioada de incubaţie suspectată). Când o persoană este bolnavă clinic, avem, în general, un semn clar de potenţială infecţiozitate. O problemă importantă apare *înainte ca* persoana să se îmbolnăvească clinic, adică în timpul perioadei de incubaţie. Dacă am şti când s-a infectat şi am şti, de asemenea, durata generală a perioadei de incubaţie a bolii, am dori să izolăm persoana infectată în această perioadă (şi poate câteva zile în plus pentru a fi deosebit de precauţi) pentru a preveni transmiterea bolii la alţii. În majoritatea situaţiilor, însă, nu ştim că o persoană a fost infectată şi este posibil să nu ştim până când semnele bolii clinice devin manifeste. În plus, este posibil să nu cunoaştem distribuţia perioadei de incubaţie.

Acest lucru duce la o întrebare importantă: merită să punem în carantină—izolaţi—un pacient, cum ar fi un copil cu varicelă? Problema este că, în cel puţin o parte a perioadei de incubaţie, când persoana este încă liberă de boală clinică, poate transmite boala altora. Astfel avem oameni care nu sunt (încă) bolnavi clinic, dar care au fost infectaţi; nu sunt conştienţi de starea lor de infecţie şi sunt capabili să-şi transmită boala. Pentru multe boli comune ale copilăriei, până când boala clinică se dezvoltă la copil, acesta a transmis deja boala altora. Prin urmare, izolarea unei astfel de persoane în momentul în care se îmbolnăveşte clinic nu va fi neapărat eficientă. Pe de altă parte, izolarea poate fi foarte valoroasă. În septembrie 2012, oficialii din domeniul sănătăţii din Arabia Saudită au raportat pentru prima dată o boală respiratorie acută severă, cu simptome de febră, tuse şi dificultăţi de respiraţie. S-a demonstrat că organismul cauzator este Coronavirusul Sindromului Respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV), care are o perioadă de incubaţie de aproximativ 5 sau 6 zile. MERS-CoV a provenit probabil de la cămile infectate din Peninsula Arabică şi s-a răspândit prin contact strâns de la persoană la persoană, cu personalul medical cu un risc mai mare de infecţie dacă nu s-au respectat măsurile de precauţie universale. Toate cazurile de MERS-CoV care au fost identificate au avut o istorie pozitivă a unei persoane care trăieşte sau călătoreşte în ţări din sau în apropierea Peninsula Arabică. Un alt focar de MERS-CoV a avut loc în Republica Coreea în 2015 şi a fost, de asemenea, legat de un călător care se întoarce din Peninsula Arabică. În mai 2017, OMS a raportat că au existat 1952 de cazuri confirmate de laborator de infecţie cu MERS-CoV din 27 de ţări, dintre care 693 (36%) au murit.

Fig. 2.12 arată curba epidemiei a cazurilor globale confirmate de MERS-CoV raportate la OMS la 5 mai 2017. (Reţineţi că, spre deosebire de curba epidemiei pentru epidemiile vehiculate obişnuite, curba pentru răspândirea de la persoană la persoană este multimodală.) Un focar de MERS-CoV în Republica Coreea, dar a fost mai degrabă controlat, epidemia a fost controlată în Republica Coreea. rămâne activ în Arabia Saudită. Un contributor major la controlul coreean al epidemiei au fost, probabil, măsurile puternice de control al infecţiilor implementate devreme pentru diagnosticarea şi izolarea cazurilor probabile de MERS-CoV şi pentru reducerea contactelor interpersonale ale călătorilor cu antecedente de călătorie în zone extrem de afectate.

Diferite boli au perioade de incubaţie diferite. O perioadă precisă de incubaţie nu există pentru o anumită boală; mai degrabă, o serie de perioade de incubaţie este caracteristică acelei boli. Fig. 2.13 prezintă intervalul perioadelor de incubaţie pentru mai multe boli. În general, durata perioadei de incubaţie este caracteristică organismului infecţios.

Perioada de incubaţie pentru bolile infecţioase îşi are analogul în bolile neinfecţioase. Astfel, chiar şi atunci când un individ este expus la un carcinogen sau la altă toxină din mediu, boala este adesea manifestată numai

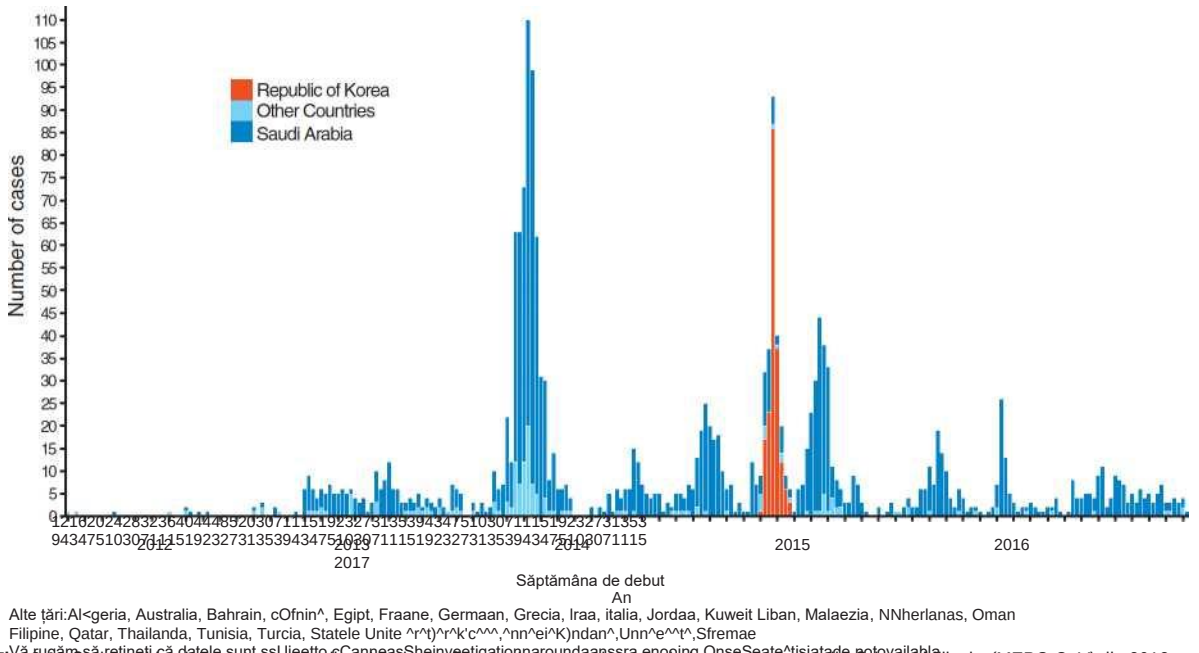

Republic of Korea
Other Countries
Saudi Arabia
Number of cases
2015
2016
Săptămâna de debut
An
Alte țări:Al<geria, Australia, Bahrain, cOfnin^, Egipt, Fraane, Germaan, Grecia, Iraa, italia, Jordaa, Kuweit Liban, Malaezia, NNherlanas, Oman
Filipine, Qatar, Thailanda, Tunisia, Turcia, Statele Unite ^r^t)^r^k'c^^^,^nn^ei^K)ndan^,Unn^e^^t^,Sfremae

Fig. 2.12 Curba epidemică a tuturor cazurilor globale confirmate de coronavirus cu sindromul respirator din Orientul Mijlociu *(MERS-CoV)* din 2012 până în aprilie 2017. (Organizația Mondială a Sănătății. http://www.who.int/emergencies/mers-cov/mers-epi-5-may-2017.png?ua = 1 . Accesat 14 mai 2017.)

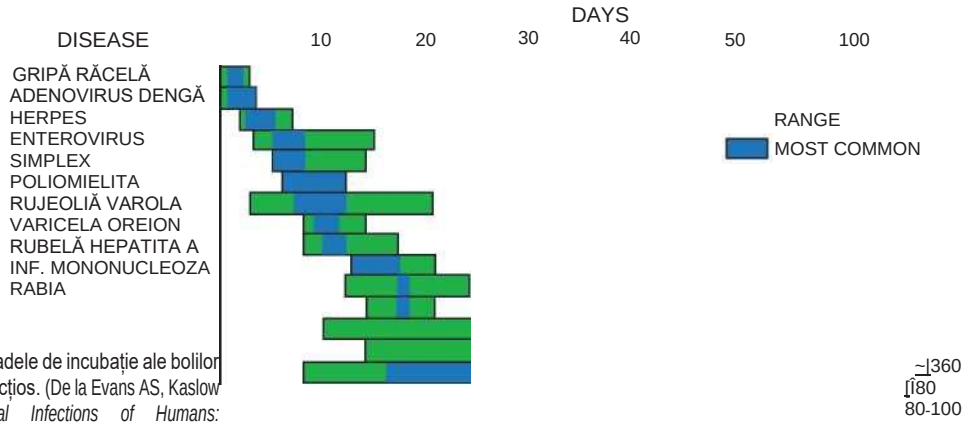


Fig. 2.13 Perioadele de incubație ale bolilor virale. *INF,* Infecțios. (De la Evans AS, Kaslow RA, eds. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control.* Ed. a 4-a. New York: Plenum; 1997.)

după luni sau chiar ani. De exemplu, mezoteliomul rezultat din expunerea la azbest poate apărea la 20 până la 30 de ani după expunere. Perioada de incubație pentru bolile neinfecțioase este adesea denumită perioadă de latență.

Fig. 2.14 este o reprezentare grafică a unui focar de *Salmonella typhimurium* la o conferință medicală din Țara Galilor în 1986. Fiecare bară reprezintă numărul de cazuri de boală care se dezvoltă la un anumit moment de timp după expunere; numărul de ore de atunci

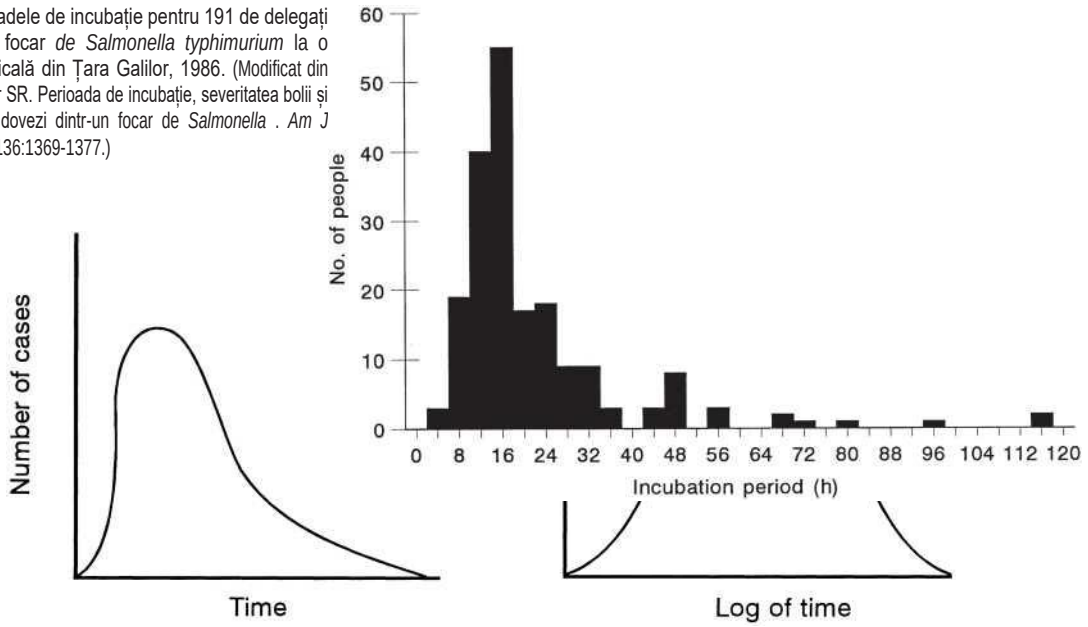


Fig. 2.14 Perioadele de incubație pentru 191 de delegați afectați de un focar *de Salmonella typhimurium* la o conferință medicală din Țara Galilor, 1986. (Modificat din Glynn JR, Palmer SR. Perioada de incubație, severitatea bolii și doza infectantă: dovezi dintr-un focar de *Salmonella* . *Am J Epidemiol.* 1992;136:1369-1377.)

Fig. 2.15 Numărul de cazuri reprezentate în funcție de timp și față de logaritmul timpului.

expunerea este afișată de-a lungul axei orizontale. Dacă trasăm o linie care leagă vârfurile barelor, se numește *curba epidemică,* care este definită ca distribuția timpilor de debut a bolii. Într-o *epidemie cu o singură expunere, vehicul comun,* curba epidemiei reprezintă distribuția perioadelor de incubație. Acest lucru ar trebui să fie intuitiv intuitiv: dacă infecția a avut loc la un moment dat, intervalul de la acel moment până la debutul fiecărui caz este perioada de incubație la acea persoană.

După cum se vede în Fig. 2.14 , care implică *Salmonella typhimurium* , a existat o creștere rapidă, explozivă a numărului de cazuri în primele 16 ore, ceea ce sugerează o epidemie cu o singură expunere, vehicul comun. De fapt, acest model este curba epidemică clasică pentru un focar de vehicul comun cu o singură expunere (Fig. 2.15 , *stânga*). Motivul acestei configurații nu este cunoscut, dar are o proprietate interesantă: dacă curba este trasată în raport cu logaritmul timpului mai degrabă decât în raport cu timpul în sine, curba devine o curbă normală, care are proprietăți statistice utile (vezi Fig. 2.15 , *dreapta).* Dacă este trasat pe hârtie grafică log-normală, obținem o linie dreaptă și estimarea perioadei medii de incubație este facilitată. Armenian și Lilienfeld [14] a arătat că o curbă log-normală este, de asemenea, tipică pentru epidemiile cu vehicul comun cu o singură expunere ale bolilor neinfecțioase.

Cele trei variabile critice în investigarea unui focar sau a unei epidemii sunt următoarele:

1. Când a avut loc expunerea?
2. Când a început boala?
3. Care a fost perioada de incubație a bolii? Dacă știm oricare două dintre acestea, putem calcula treilea.

Rata de atac

O rată de atac este definită ca:

$$\frac{\text{Numărul de persoane cu risc la care se dezvoltă o anumită boală}}{\text{Numărul } \textbf{total} \text{ de persoane cu risc}}$$

Rata de atac este utilă pentru compararea riscului de îmbolnăvire în grupuri cu expuneri diferite. Rata de atac poate fi specifică pentru o anumită expunere. De exemplu, rata de atac la persoanele care au mâncat un anumit aliment se numește o *rată de atac specifică alimentelor.* Se calculeaza prin:

$$\frac{\text{Numărul de persoane care au mâncat un anumit aliment și s-au îmbolnăvit}}{}$$

Numărul total de persoane care au mâncat mâncarea respectivă

În general, *timpul* nu este specificat în mod explicit într-o rată de atac, deoarece expunerea este obişnuită şi boala este acută; dat fiind ceea ce se ştie de obicei despre cât timp după o expunere se dezvoltă majoritatea cazurilor, perioada de timp este implicită în rata de atac.

O persoană care dobândeşte boala din acea expunere (de exemplu, dintr-un aliment contaminat) este numită un *caz primar*. O persoană care dobândeşte boala din expunerea la un caz primar se numeşte *caz secundar*. Rata *de atac secundar* este, prin urmare, definită ca rata de atac la persoanele susceptibile care nu au fost expuse la agentul suspect care au fost expuşi la un caz primar. Este o măsură bună a răspândirii bolii de la persoană la persoană după ce boala a fost introdusă într-o populaţie şi poate fi considerată ca o undă care iese din cazul primar. Adesea calculăm rata de atac secundar la membrii familiei cazului index.

Rata de atac secundar are, de asemenea, aplicaţie în bolile neinfecţioase atunci când membrii familiei sunt examinaţi pentru a determina măsura în care o boală se adună printre rudele de gradul întâi ale unui caz index (heritabilitatea sau gruparea în cadrul familiilor), ceea ce poate oferi un indiciu cu privire la contribuţiile relative ale factorilor genetici şi de mediu la cauza unei boli.

Explorarea apariţiei bolii

Conceptele prezentate în acest capitol formează baza pentru explorarea apariţiei bolii. Atunci când o boală pare să fi apărut mai mult decât un nivel endemic (obişnuit) şi dorim să investigăm apariţia ei, întrebăm:

Cine a fost atacat de boală?

Când a apărut boala?

Unde au apărut cazurile?

Este bine cunoscut faptul că riscul de îmbolnăvire este afectat de toţi aceşti factori.

OMS

Caracteristicile gazdei umane sunt în mod clar legate de riscul de îmbolnăvire. Factori precum sexul, vârsta şi rasa, precum şi factorii de risc comportamentali (de exemplu, fumatul) pot avea efecte majore.

Gonoree

După cum se arată în Fig. 2.16 , ratele de gonoree au fost istoric mai mari la bărbaţi decât la femei şi această diferenţă de sex este observată cel puţin încă din 1960 (nu este prezentată în acest grafic). Deoarece femeile sunt mai predispuse să fie asimptomatice, boala la femei a fost probabil subraportată. Ratele s-au stabilizat atât la bărbaţi, cât şi la femei în ultimele decenii, dar din 2013 au fost observate rate mai mari de gonoree la bărbaţi decât la femei. Astfel de creşteri ale ratelor în rândul bărbaţilor ar putea fi atribuite fie unei transmisii crescute, fie unei determinări crescute a cazurilor (de exemplu, prin screening extragenital crescut) în rândul bărbaţilor gay, bisexuali şi alţi bărbaţi care fac sex cu bărbaţi.

pertussis

Incidenţa pertussis („tuse convulsivă") în Statele Unite a atins apogeul în 2004; rata a ajuns la 8,9 cazuri la 100.000 de locuitori, mai mult de două ori decât cea raportată în 2003. În 1994, rata a fost de 1,8. Numărul de cazuri din 2004 a fost cel mai mare raportat din 1959. Deşi acoperirea vaccinului împotriva pertussis la copilărie

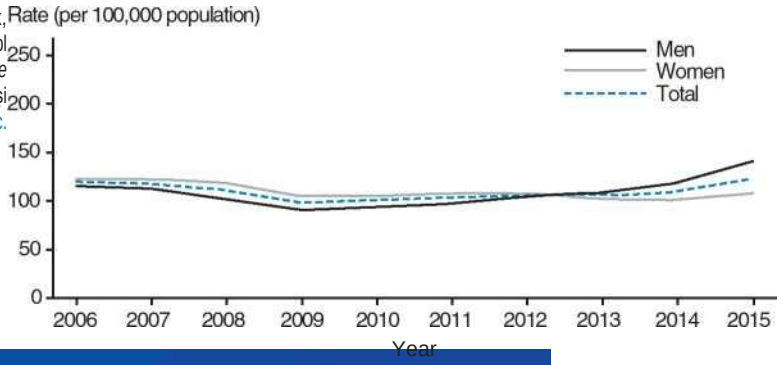


Fig. 2.16 Gonoree – rate ale cazurilor raportate pe sex, Statele Unite, 2006-15. (De la Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance2010.* Atlanta: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA; 2016. https://www.cdc.gov/std/stats15/figures/13.htm . Accesat 8 mai 2017.)

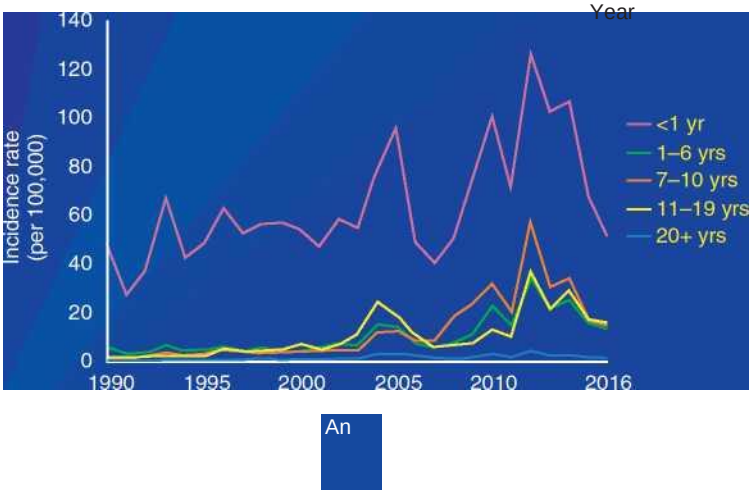


Fig. 2.17 Incidența pertussis (tuse convulsivă) la 100.000 de locuitori, în funcție de an și grup de vârstă, Statele Unite, 1990-2016. (De la Centrele pentru Controlul și prevenirea bolilor. https://www.cdc.gov/pertussis/images/incidence-graph-age.png . Accesat 13 iunie 2018.)

este mare în Statele Unite, pertussis continuă să cauzeze morbiditate. O parte din această creștere poate rezulta din diagnosticarea îmbunătățită, precum și din recunoașterea și raportarea cazurilor. După cum se vede în Fig. 2.17 , cele mai scăzute rate pentru pertussis în Statele Unite au fost observate în 1991. Deși ratele de incidență au arătat încă două vârfuri în 2008 și 2009, acestea au scăzut ulterior până în 2016. De notat, sugarii cu vârsta mai mică de 1 an, care sunt la cel mai mare risc raportat de deces, continuă să aibă cel mai mare risc de pertussis.

Apariția pertussis este în mod clar legată de vârstă (Fig. 2.18). Deși cea mai mare *rată* de pertussis a fost la sugarii cu vârsta mai mică de 6 luni (99 la 100.000 de locuitori), *numărul* de cazuri raportate a fost cel mai mare la copiii cu vârste cuprinse între 11 și 19 ani. Aproximativ jumătate din cazurile de pertussis raportate în 2014 și 2015 au avut loc la vârste cuprinse între 10 și 19 ani și adulții de peste 20 de ani. Deși cauza specifică a acestui fenomen este necunoscută, acesta ar putea rezulta dintr-o scădere a protecției la 5 până la 10 ani după imunizarea împotriva pertussis.

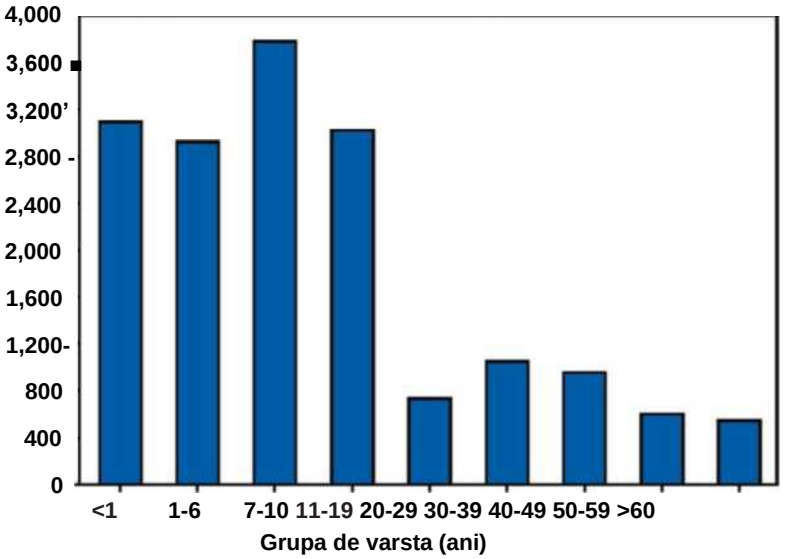


Fig. 2.18 Pertussis (tuse convulsivă), număr raportat de cazuri pe grupe de vârstă, Statele Unite, 2009. (De la Centers for Disease Control and Prevention. Rezumat al bolilor notificabile, Statele Unite ale Americii, 2009. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;58:1-100.)

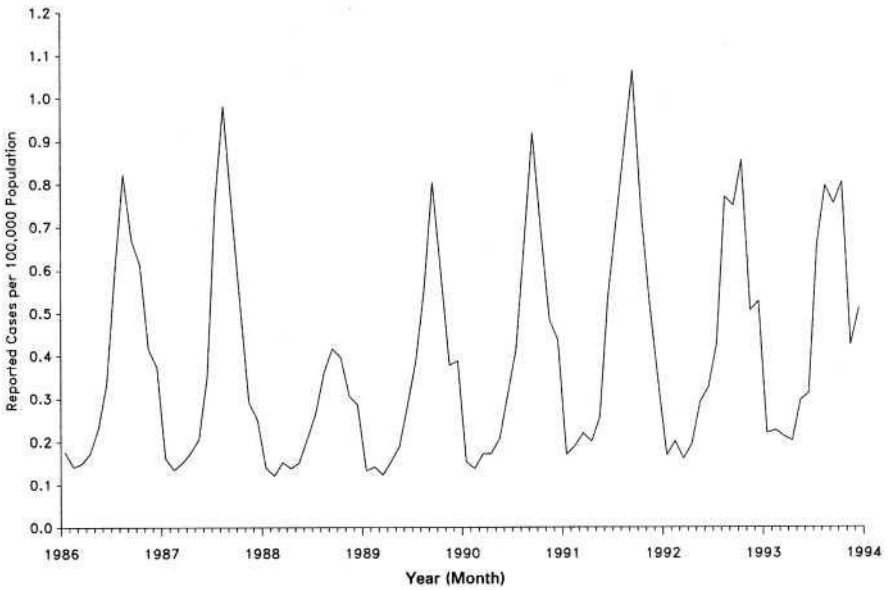


Fig. 2.19 Meningită aseptică, cazuri raportate la 100.000 de locuitori pe lună, Statele Unite, 1986-93. (De la Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notificable diseases, Statele Unite ale Americii, 1993. *Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;42:22.)

CÂND

Anumite boli apar cu o anumită periodicitate. De exemplu, meningita aseptică atinge vârfuri la rate anuale constante (Fig. 2.19). Adesea, există un model sezonier al variaţiei temporale. De exemplu, boala diareică este cea mai frecventă în lunile de vară, iar boala respiratorie este cea mai frecventă în lunile de iarnă. Problema *când* este abordată şi prin examinarea tendinţelor incidenţei bolii de-a lungul timpului. De exemplu, în Statele Unite, atât incidenţa,

cât şi decesele cauzate de sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA) au crescut de mulţi ani, dar a început să scadă în 1996, în mare parte ca urmare a unor noi terapii şi eforturi de educaţie pentru sănătate.

UNDE

Boala nu este distribuită aleatoriu în timp sau loc. De exemplu, Fig. 2.20 arată distribuţia geografică a bolii Lyme în Statele Unite în 2015, fiecare punct reprezentând un caz de boala Lyme. Există o grupare clară de cazuri de-a lungul coastei de nord-est, în partea central-nord a ţării şi în regiunea Coastei Pacificului. Stările în care s-au stabilit cicluri enzootice ale *Borrelia burgdorferi,* agentul cauzal, au fost raportate pentru 95% din cazuri. Distribuţia bolii este strâns paralelă cu cea a vectorului căpuşelor de cerb.

Un exemplu dramatic de răspândire a bolii este văzut cu virusul West Nile (WNV) în Statele Unite. [15] WNV a fost izolat şi identificat pentru prima dată în 1937 în regiunea West Nile din Uganda şi timp de mulţi ani a fost găsit doar în emisfera estică. Ciclul de bază al bolii este pasăre-ţânţar-pasăre. Tantarii se infecteaza atunci cand musca pasarile infectate. Când ţânţarii care muşcă atât păsările, cât şi oamenii se infectează, ei reprezintă o ameninţare pentru oameni. Majoritatea infecţiilor umane sunt subclinice, dar aproximativ 1 din 150 de infecţii din ultimii ani a dus la meningită sau encefalită. Riscul de boli neurologice este semnificativ crescut la persoanele cu vârsta peste 50 de ani. Alte simptome includ febră, greaţă şi vărsături, erupţii cutanate, dureri de cap

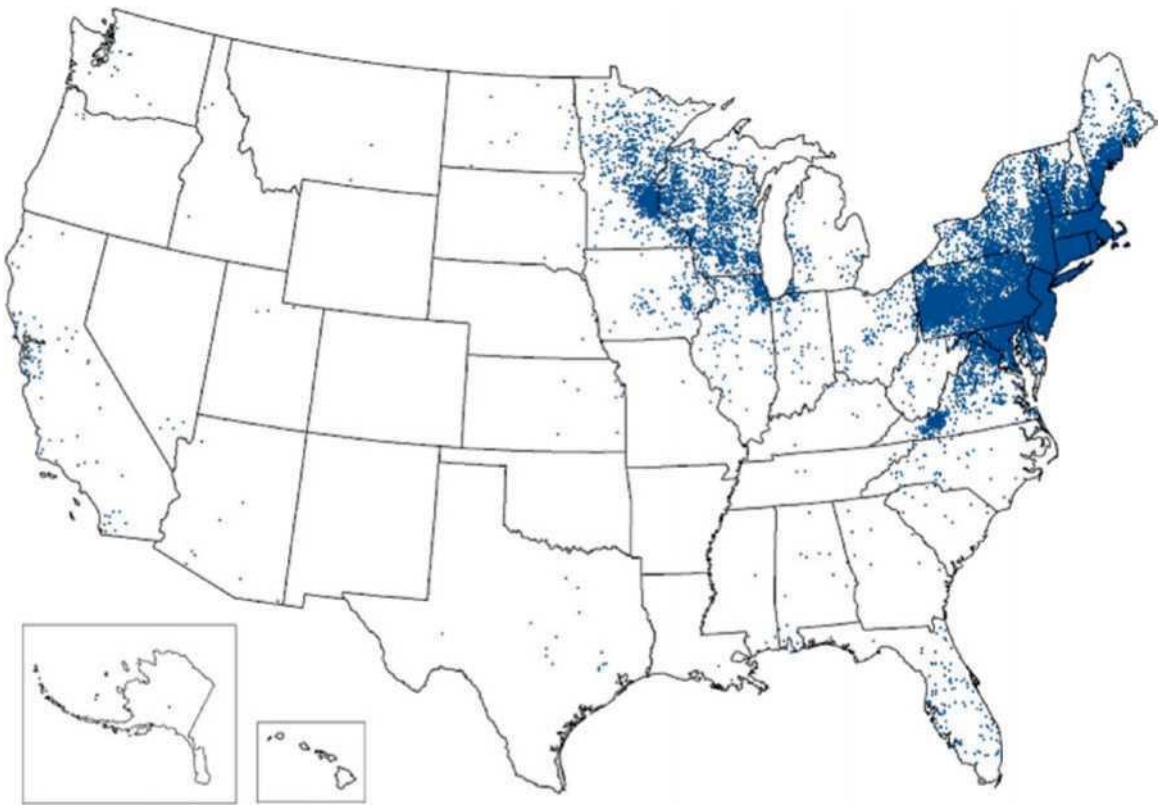


Fig. 2.20 Reported cases of Lyme disease—United States, 2015. Each dot represents one case of Lyme disease and is placed randomly in the patient's county of residence. The presence of a dot in a state does not necessarily mean that Lyme disease was acquired in that state. People travel between states, and the place of residence is sometimes different from the place where the patient became infected. (From Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 2015. https://www.cdc.gov/lyme/resources/reportedcasesoflymedisease_2015. pdf. Accessed May 8, 2017.)

și slăbiciune musculară. Rata de mortalitate a cazurilor, sau proporția de persoane care dezvoltă boala (cazuri) care apoi mor din cauza bolii, poate fi de până la 14%. Înaintarea în vârstă este un factor de risc major pentru decesul din cauza VNO, un studiu raportând decesul de nouă ori mai frecvent la pacienții mai în vârstă decât la pacienții mai tineri. Tratamentul este de susținere, iar prevenirea este abordată în mare măsură prin controlul țânțarilor și utilizarea de insecte repellente și plase de pat. Urmărirea distribuției bolii depinde de supravegherea cazurilor umane și de monitorizarea păsărilor și animalelor pentru boală și decesele cauzate de boală. Supravegherea este discutată mai detaliat în Capitolul 3 .

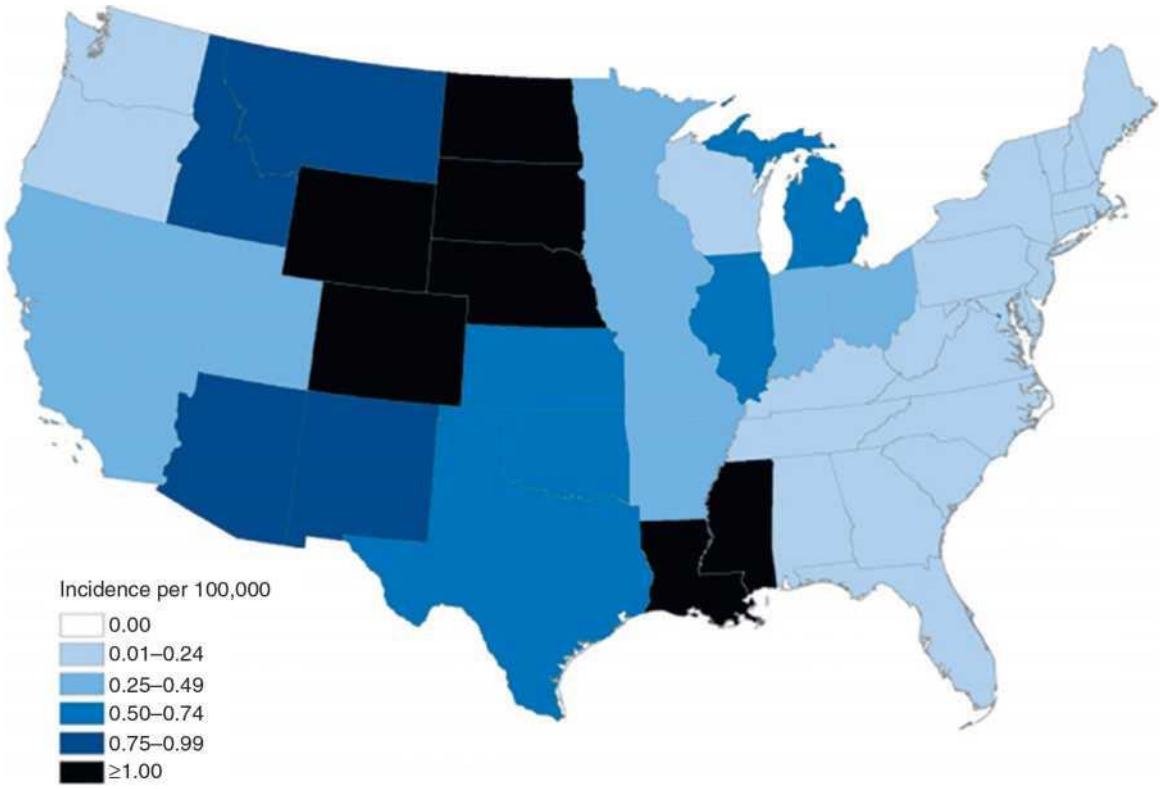
WNV a fost identificat pentru prima dată în New York City în 1999. Fig. 2.21 arată incidența medie anuală a bolii neuroinvazive WNV raportată la CDC de către state din 1999 până în 2015. În aceeași perioadă de raportare, epidemia de boală WNV a atins vârful în luna septembrie a fiecărui an (Fig. 2.22). Rămân multe de învățat despre această boală pentru a facilita tratamentul, prevenirea și controlul.

Investigarea focarului

Caracteristicile tocmai discutate sunt problemele centrale în aproape toate investigațiile asupra focarelor. Pașii pentru investigarea unui focar urmează, în general, acest model (Caseta 2.2).

TABULAREA ÎNcrucișată

Când se confruntă cu mai mulți agenți cauzali posibili, așa cum este adesea cazul în cazul unui focar de boală alimentară,



Sursa: ArboNET, Filiala Boli Arbovirale, Centers for Disease Control and Prevention

Fig. 2.21 Incidența medie anuală a bolii neuroinvazive cu virusul West Nile raportată la Centers for Disease Control and Prevention de către stat, 1999-2015. (De la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/data/6-WNV-Neuro-Incidence-by-State- Harta_1999-2015_07072016.pdf . Accesat 8 mai 2017.)

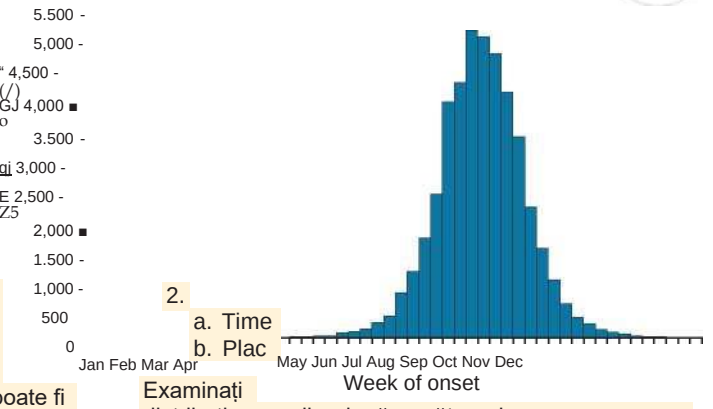


Fig. 2.22 Numărul de cazuri de boală cu virus West Nile raportate la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor în funcție de săptămâna de debut al bolii, 1999-2015. (De la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. https://www.cdc.gov/westnile/resources/pdfs/data/4-WNV-Week-Onset_for-2015_07072016.pdf . Accesat 8 mai 2017.)

CASETA 2.2 PAȘI ÎN INVESTIGAREA UNUI FOARTE ACUT

Investigarea unui focar acut poate fi în primul rând deductivă (adică, raționamentul din premise sau propoziții dovedite anterior) sau inductivă (adică, raționamentul de la fapte particulare până la o concluzie generală), sau poate fi o combinație a ambelor.

Considerațiile importante în investigarea unui focar acut de boli infecțioase includ determinarea faptului că un focar a avut loc și definirea extinderii populației expuse riscului, determinarea măsurii de răspândire și rezervor și caracterizarea agentului.

Pașii utilizați în mod obișnuit sunt enumerați mai jos, dar în funcție de focar, ordinea exactă poate diferi.

1. Definiți focarul și validați existența unui focar
   a. Definiți „numeratorul” (cazuri)
      1) Caracteristici clinice: Este cunoscută boala?
      2) Care sunt aspectele sale serologice sau culturale?
      3) Cauzele sunt parțial înțelese?
   b. Definiți „numitorul”: Care este populația expusă riscului de a dezvolta boală (adică, susceptibilă)?
   c. Determinați dacă numărul de cazuri observate depășește în mod clar numărul așteptat
   d. Calculați ratele de atac
2. Examinați distribuția cazurilor după următoarele:
   a. Time
   b. Plac
   } Căutați interacțiuni timp-loc
3. Căutați combinații (interacțiuni) de variabile relevante
4. Elaborați ipoteze pe baza următoarelor:
   a. Cunoștințe existente (dacă există) despre boală
   b. Analogie cu boli de etiologie cunoscută
   c. Constatări din investigarea focarului
5. Testează ipoteze
   a. Analizați în continuare datele existente (studii caz-control)
   b. Rafinați ipotezele și colectați date suplimentare care ar putea fi necesare
6. Recomandați măsuri de control
   a. Controlul focarului actual
   b. Prevenirea viitoarelor focare similare
7. Întocmește un raport scris al investigației și al constatărilor
8. Comunicați constatările celor implicați în elaborarea și implementarea politicilor și publicului

o metodă foarte utilă pentru a determina care dintre agenții posibili este suspectat a fi cauza se numește *încrucișare*. Acest lucru este ilustrat de un focar de boală streptococică transmisă de alimente într-o închisoare din Florida, raportat acum câțiva ani de CDC. [16]

În august 1974, un focar de faringită streptococică hemolitică de grup A **P** (durere în gât) a afectat 325 din 690 de deținuți. Pe un chestionar administrat la 185 deținuți selectați aleatoriu, 47% au raportat o durere în gât între 16 august și 22 august. Pe baza unui al doilea chestionar, ratele de atac specifice alimentelor pentru articolele care au fost servite deținuților selectați aleatoriu au arătat o asociere între două alimente și riscul de a dezvolta o durere în gât: o salată cu ou servită la 26 august și la masa de prânz .).

TABLE 2.2 Food-Specific Attack Rates for Items Consumed August 16, 1974, Dade County Jail, Miami

	ATE			DID NOT EAT			
Item Consumed	Sick	Total	% Sick (Attack Rate)	Sick	Total	% Sick (Attack Rate)	*P*
Beverage	179	264	67.8	22	50	44.0	<.010
Egg salad sandwiches	176	226	77.9	27	73	37.0	<.001

From Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of foodborne streptococcal disease. *MMWR.* 1974;23:365.

TABLE 2.3 Cross-Table Analysis for Egg Salad and Beverage Consumed August 16, 1974, Dade County Jail, Miami

	ATE EGG SALAD				DID NOT EAT EGG SALAD			
	Sick	Well	Total	% Sick (Attack Rate)	Sick	Well	Total	% Sick (Attack Rate)
Drank beverage	152	49	201	75.6	19	53	72	26.4
Did not drink beverage	12	3	15	80.0	7	21	28	25.0

From Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of foodborne streptococcal disease. *MMWR.* 1974;23:365.

În Tabelul 2.2 , pentru fiecare dintre expunerile suspectate (băutură şi salată de ouă), a fost calculată rata de atac pentru cei care au mâncat sau au băut produsul (au fost expuşi) şi cei care nu au mâncat sau au băut produsul (nu au fost expuşi). Atât pentru băutură, cât şi pentru salata de ouă, ratele de atac sunt în mod clar mai mari în rândul celor care au mâncat sau au băut produsul decât în rândul celor care nu au mâncat. Cu toate acestea, acest tabel nu ne permite să stabilim dacă băutura sau salata de ouă au reprezentat focarul.

Pentru a răspunde la această întrebare, folosim tehnica încrucişării. În Tabelul 2.3 , examinăm din nou ratele de atac la cei care au mâncat salată de ouă în comparaţie cu cei care nu au consumat, dar de data aceasta ne uităm separat la cei care au băut băutura şi la cei care nu au băut.

Privind datele pe coloane, vedem că atât în rândul celor care au mâncat salată de ouă, cât şi în rândul celor care nu au consumat, consumul băuturii nu a crescut incidenţa bolii streptococice (75,6% vs. 80% şi, respectiv, 26,4% vs. 25%). Cu toate acestea, privind datele din rândurile tabelului, vedem că consumul de salată de ouă a crescut rata de atac a bolii, atât la cei care au băut băutura (75,6% vs. 26,4%), cât şi la cei care nu au băut (80% vs. 25%). Astfel, salata de ouă este în mod clar implicată ca sursă a infecţiilor. Discuţii suplimentare despre analiza şi interpretarea tabelului încrucişat pot fi găsite în Capitolul 15 .

Acest exemplu demonstrează utilizarea tabelului încrucişat într-un focar alimentar al unei boli infecţioase, dar metoda are aplicabilitate largă la orice afecţiune în care sunt suspectaţi multipli etiologici. Se discută mai departe în Capitolul 15 .

Uneori, mai mulţi agenţi sunt responsabili pentru un focar. Un exemplu este un focar de boală gastro-intestinală pe vasul de croazieră care a avut loc în aceeaşi zi cu o furtună, care a dus la contaminarea de miliarde de litri de scurgeri de furtună cu ape uzate care fuseseră eliberate pe lacul unde a avut loc croaziera. Tabelul încrucişat a arătat că pasagerii care consumau gheaţă au avut o rată de atac de peste două ori mai mare decât rata celor care nu au consumat gheaţă. Specimenele de scaun au fost pozitive pentru mai mulţi agenţi, inclusiv *Shigella sonnei* şi *Giardia.* [17]

Concluzie

Acest capitol a trecut în revistă câteva concepte de bază care stau la baza abordării epidemiologice a bolilor transmisibile acute. Multe dintre aceste concepte se aplică la fel de bine şi bolilor netransmisibile care, în acest moment, nu par a fi în principal infecţioase la origine. Mai mult, pentru un număr tot mai mare de boli cronice considerate iniţial a fi neinfecţioase, infecţia pare să joace un anumit rol. Astfel, infecţia cu hepatita B este o cauză majoră a cancerului hepatic primar. Papilomavirusurile şi infecţiile *cu Helicobacter*

pylori sunt necesare pentru dezvoltarea cancerelor de col uterin, respectiv gastric. Virusul Epstein-Barr a fost implicat în boala Hodgkin. Granița dintre epidemiologia bolilor infecțioase și cele neinfecțioase s-a estompat în multe domenii. În plus, chiar și pentru bolile care nu sunt de origine infecțioasă, poate fi implicată inflamația, modelele de răspândire au multe din aceeași dinamică, iar problemele metodologice în studierea lor sunt similare. Multe dintre aceste probleme sunt discutate în detaliu în Secțiunea II.

REFERINȚE

1. Kipling R. *Just-So Stories: The Elephant's Child, 1902*. Retipărit de Everyman's Library Children's Classics. New York: Alfred A Knopf; 1992:79.
2. Mims CA. *Patogenia bolilor infecțioase*. a 3-a ed. Londra: Academic Press; 1987.
3. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. CREATE Investigatori. Normalizarea nivelului de hemoglobină la pacienții cu boală renală cronică și anemie. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2071-2084.
4. Singh AK, Szczech L, Tang KL și colab. COR Investigatorii. Corectarea anemiei cu epoetină alfa în boala cronică de rinichi. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-2098.
5. Audierea privind asigurarea că pacienții cu rinichi primesc îngrijiri sigure și adecvate pentru managementul anemiei. Audiere în fața Subcomisiei pentru Sănătate a Comitetului pentru Căi și Mijloace, Camera Reprezentanților SUA, Congresul 110, Prima Sesiune, 26 iunie 2007, Serial No. 110-51. https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/CHRG-110hhrg 49981/html/CHRG-110hhrg49981.htm . Accesat 6 mai 2017.
6. Imai M, Watanabe T, Hatta M, et al. Adaptarea experimentală a unui virus gripal H5 HA conferă transmitere a picăturilor respiratorii la un virus reasortant H5 HA/H1N1 la dihori. *Natură*. 2012;486:420-428.
7. Herfst S, Schrauwen EJ, Linster M, et al. Transmiterea prin aer a virusului gripal A/H5N1 între dihori. *Știința* . 2012;336:1534-1541.
8. Bartsch SM, Lopman BA, Ozawa S, et al. Povara economică globală a gastroenteritei cu norovirus. *PLoS ONE*. 2016;11(4):e0151219.
9. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Focare de troenterită gazoasă asociată cu norovirusuri pe navele de croazieră—Statele Unite ale Americii, 2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:1112-1115.
10. Lu J, Fang L, Sun L și colab. Asociația tulpinii de norovirus recombinant GII.P16-GII.2 cu focare crescute de norovirus, Guang dong, China, 2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(7):1188-1190.
11. Panum PL. *Observații făcute în timpul epidemiei de rujeolă din Insulele Feroe în anul 1846*. New York: Societatea Delta Omega, distribuită de Asociația Americană de Sănătate Publică; 1940.
12. Frank PF, Stollerman GH, Miller LF. Protecția unei populații militare de febra reumatică. *JAMA*. 1965;193:775.
13. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. *Epidemia de rujeolă în mai multe state din SUA, decembrie 2014-ianuarie 2015*. Atlanta, GA: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA; 2015. http://emergency.cdc.gov/han/han00376.asp .
14. Armenian HK, Lilienfeld AM. Distribuția perioadelor de incubație a bolilor neoplazice. *Am J Epidemiol*. 1974;99(2):92-100.
15. Petersen LR, Marfin AA. Virusul West Nile: un primer pentru clinician. *Ann Intern Med*. 2002;137:173-179.
16. Focar de boală streptococică de origine alimentară. *MMWR* . 1974;23: 365.
17. Serdarevic F, Jones RC, Weaver KN și colab. Focar de boală transmisă de apă multi-patogen asociat cu o croazieră cu cină pe Lacul Michigan. *Epidemiol Infec* . 2012;140:621-625.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 2

Endemic means that a disease:

a. Occurs clearly in excess of normal expectancy
b. Is habitually present in human populations
c. Afectează un număr mare de țări simultan
d. Prezintă un model sezonier
e. Este răspândită printre animale

Întrebările 2 și 3 se bazează pe informațiile de mai jos:

Primul tabel arată numărul total de persoane care au consumat fiecare dintre cele două alimente specificate care au fost posibil infectate cu streptococi de grup A. Al doilea tabel arată numărul de persoane bolnave (cu dureri acute în gât) care au mâncat fiecare dintre diferitele combinații specificate de alimente.

Numărul total de persoane care au mâncat fiecare combinație specificată de produse alimentare

	Ate ton	nu a mâncat ton
A mâncat salată de ouă	75	100
Nu am mâncat salată de ouă	50	200

Numărul total de persoane care au mâncat fiecare combinație specificată de alimente și care s-au îmbolnăvit ulterior (cu dureri acute în gât)

	Ate Ton	Nu a mâncat ton
Am mâncat salată de ouă	60	75
Nu am mâncat salată de ouă	70	15

2 ⊥ *Care este rata de atac de durere în gât la persoanele care au mâncat atât salată de ouă, cât şi ton?*

a. 60/75
b. 70/200
c. 60/135
d. 60/275
e. Nici una dintre cele de mai sus

According to the results shown in the preceding tables, which of the following food items (or combination of food items) is most likely to be infective?

a. Tuna only Egg salad only Neither tuna nor egg salad
b.
c.
d. Both tuna and egg salad
e. Cannot be calculated from the data given

the study of an outbreak of an infectious disease, plotting an epidemic curve is useful because: It helps to determine what type of outbreak (e.g., single-source, person-to-person) has occurred

a. It shows whether herd immunity has occurred
b.
c. It helps to determine the median incubation period
d. *a* and *c*
e . *a, b,* and *c*

Care dintre următoarele este caracteristică unui focar de vehicul comun cu o singură expunere?

a. Cazuri secundare frecvente
b. Creşterea severităţii odată cu creşterea vârstei
c. Exploziv
d. Cazurile includ atât persoane care au fost expuşi şi cei care nu au fost expuşi
e. Toate cele de mai sus

6 *Care dintre următoarele boli recent răspândite este considerată pandemie?*

a. boala cu virus Ebola
b. Sindromul respirator din Orientul Mijlociu coronavirus (MERS-CoV)
c. Virusul gripal H1N1 (gripa porcină)
d. Pojar

Chapter 3

Apariția bolii: I. Supravegherea bolii și măsurile de morbiditate

Toate marile progrese în cunoaştere le datorăm celor care se străduiesc să afle cât de mult există ceva.

— James Maxwell, fizician (1831-1879)

Dacă poţi măsura ceea ce vorbeşti şi îl poţi exprima printr-un număr, ştii ceva despre subiectul tău, dar dacă nu îl poţi măsura, cunoştinţele tale sunt slabe şi nesatisfăcătoare.

—William Thomson, Lord Kelvin, inginer, matematician și fizician (1824-1907)

Obiectivele de învățare

- Pentru a descrie rolul important al epidemiologiei în supravegherea bolilor.
- Pentru a compara diferite măsuri ale morbidității, inclusiv ratele de incidență, incidența cumulativă, ratele de atac, prevalența și timpul de persoană expusă riscului.
- Pentru a ilustra de ce datele de incidență sunt necesare pentru măsurarea riscului.
- Pentru a discuta interrelația dintre incidență și prevalență.
- Pentru a descrie limitările în definirea numărătorilor și numitorilor măsurătorilor de incidență și prevalență.

Eu n În capitolul 2 , am discutat despre modul în care se transmit bolile. Din această discuție reiese clar că, pentru a examina transmiterea bolii la populațiile umane, trebuie să putem măsura frecvența atât a apariției bolii, cât și a deceselor cauzate de boală. În acest capitol, vom descrie supravegherea bolilor la populațiile umane și importanța acesteia în furnizarea de informații despre morbiditatea cauzată de boală. Vom discuta apoi despre modul în care folosim ratele și proporțiile pentru a exprima gradul de morbiditate care rezultă dintr-o boală, iar în capitolul 4 ne vom întoarce la exprimarea gradului de mortalitate în termeni cantitativi.

Supraveghere

Supravegherea este un rol fundamental al sănătății publice. Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) au definit supravegherea epidemiologică ca „ - colectarea, analiza și interpretarea sistematică continuă a datelor de sănătate esențiale pentru planificarea, implementarea și evaluarea practicii de sănătate publică strâns integrată cu diseminarea în timp util a acestor date către cei care trebuie să știe”. [1] Supravegherea poate fi efectuată pentru a monitoriza modificările frecvenței bolilor sau pentru a monitoriza modificările nivelurilor de risc pentru anumite boli. O mare parte din informațiile noastre despre morbiditatea și mortalitatea cauzate de boală provin din programele de supraveghere sistematică a bolii. Supravegherea a fost efectuată în mod obișnuit pentru bolile infecțioase, dar în ultimii ani a devenit din ce în ce mai importantă în monitorizarea modificărilor altor tipuri de afecțiuni, cum ar fi malformațiile congenitale, bolile netransmisibile și toxinele din mediu, precum și pentru răni și boli după dezastre naturale, cum ar fi uragane sau cutremure. Este metoda principală prin care agențiile federale din Statele Unite, cum ar fi Agenția de Protecție a Mediului (EPA), identifică contaminanții de îngrijorare emergentă (CEC). Supravegherea este, de asemenea, utilizată pentru monitorizarea completă a acoperirii vaccinale și a protecției unei populații și pentru prevalența organismelor rezistente la medicamente, cum ar fi tuberculoza rezistentă la medicamente (TB) și malaria.

Un element important al acestei definiții, precum și al altor definiții ale supravegherii, este oferirea factorilor de decizie politică cu îndrumări pentru dezvoltarea și implementarea celor mai bune strategii pentru programele de prevenire și control al bolilor. Pentru a permite țărilor sau statelor să dezvolte abordări coordonate de sănătate publică, mecanismele de schimb de informații sunt esențiale. În consecință, sunt necesare definiții de caz standardizate ale bolii și criterii de diagnostic care pot fi

aplicate în diferite ţări sau în scopul supravegherii sănătăţii publice într-o ţară. CDC defineşte definiţia cazului de supraveghere ca „un set de criterii uniforme utilizate pentru a defini o boală pentru sănătatea publică", care are scopul de a ajuta oficialii de sănătate publică în înregistrarea şi raportarea cazurilor. [2] Aceasta este diferită de o definiţie clinică care este utilizată de clinicieni pentru a face un diagnostic clinic pentru a iniţia tratamentul şi a satisface nevoile individuale ale pacienţilor. Formularele utilizate pentru colectarea şi raportarea datelor despre diferite boli trebuie, de asemenea, să fie standardizate.

SUPRAVEGHERE PASIVĂ ŞI ACTIVĂ

Supravegherea pasivă denotă supravegherea în care sunt utilizate datele disponibile privind bolile raportabile sau în care raportarea bolilor este mandatată sau solicitată de către guvern sau autoritatea sanitară locală, responsabilitatea raportării revenind adesea furnizorului de servicii medicale sau ofiţerului de sănătate raional. Acest tip de raportare se mai numeşte şi *raportare pasivă.* Completitudinea şi calitatea datelor raportate depind astfel în mare măsură de acest individ şi de personalul său, care adesea îşi asumă acest rol fără fonduri sau resurse suplimentare. Ca urmare, este probabilă subraportarea şi lipsa completităţii raportării; pentru a minimiza această problemă, instrumentele de raportare trebuie să fie simple şi succinte. Exemple de boli care trebuie raportate includ infecţiile cu transmitere sexuală comune (sifilis, gonoree, virusul imunodeficienţei umane/sindromul imunodeficienţei dobândite [HIV/SIDA]). Atunci când se utilizează raportarea pasivă , focarele locale pot fi omise, deoarece numărul relativ mic de cazuri adesea constatate se diluează într-un numitor mare al populaţiei totale a unei provincii sau ţări. Cu toate acestea, un sistem de raportare pasiv este relativ ieftin şi relativ uşor de dezvoltat iniţial. Monitorizarea focarelor de gripă prin evaluarea căutărilor Google sau a reţelelor sociale sunt exemple ale modului în care acest lucru poate avea loc în comunităţi. În plus, deoarece multe ţări au sisteme de raportare pasivă pentru o serie de boli raportabile, care sunt în general infecţioase, raportarea pasivă permite comparaţii internaţionale care pot identifica zonele care au nevoie urgent de asistenţă în confirmarea cazurilor noi şi în furnizarea de intervenţii adecvate pentru control şi tratament.

Supravegherea activă denotă un sistem în care personalul proiectului este recrutat în mod special pentru a realiza un program de supraveghere. Aceştia sunt recrutaţi pentru a efectua vizite periodice pe teren la unităţile de asistenţă medicală, cum ar fi clinici, centre de asistenţă medicală primară şi spitale, pentru a identifica noi cazuri de boală sau boli sau decese din cauza bolii care au apărut *(depistarea cazurilor).* Supravegherea activă poate implica intervievarea medicilor şi a pacienţilor, revizuirea dosarelor medicale şi, în ţările în curs de dezvoltare şi zonele rurale, sondarea satelor şi oraşelor pentru a detecta cazurile, fie periodic, de rutină, fie după ce a fost raportat un caz index. Raportarea este, în general, mai precisă atunci când supravegherea este activă decât atunci când este pasivă, deoarece supravegherea activă este efectuată de persoane care au fost special angajate şi instruite pentru a-şi îndeplini această responsabilitate.

Când se utilizează supravegherea pasivă, membrii personalului existent (de obicei medici) sunt adesea rugaţi să raporteze cazuri noi. Cu toate acestea, ei sunt adesea suprasolicitaţi de responsabilităţile lor primare de a oferi îngrijiri medicale şi de a administra servicii de sănătate. Pentru ei, depunerea rapoartelor de cazuri noi este o povară suplimentară pe care adesea o consideră periferică pentru principalele lor responsabilităţi. În plus, cu raportarea activă, focarele locale sunt în general mai uşor de identificat. Dar raportarea activă este mai scump de menţinut decât raportarea pasivă şi este adesea mai dificil de dezvoltat iniţial.

Supravegherea în ţările în curs de dezvoltare poate prezenta probleme suplimentare. De exemplu, zonele care necesită supraveghere pot fi dificil de atins şi poate fi dificil să se menţină comunicarea din aceste zone către autorităţile centrale care trebuie să ia decizii de politică şi să aloce resursele necesare pentru urmărire şi control şi prevenire a bolilor. În plus, definiţiile bolii utilizate în ţările dezvoltate pot fi uneori inadecvate sau inutilizabile în ţările în curs de dezvoltare din cauza lipsei de laborator şi a altor resurse sofisticate necesare pentru evaluarea diagnostică completă a cazurilor suspecte. Prin urmare, rezultatul poate fi o subraportare a cazurilor clinice observate. În cazurile de epidemii de boli, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) şi mai multe ţări dezvoltate, inclusiv Statele Unite, mobilizează resurse către ţările în curs de dezvoltare pentru a ajuta oficialii locali de sănătate publică în găsirea cazurilor şi colectarea de date. Acest lucru a fost evident în

Focarul de Ebola din Africa de Vest din 2014 şi epidemia de virus Zika din 2015 în America Latină şi Caraibe.

Un exemplu al provocărilor în supravegherea bolilor cu ajutorul datelor despre mortalitate este problema estimărilor diferite ale mortalităţii cauzate de malarie, unul dintre cele mai importante ucigaşe de astăzi, în special în ţările sărace, în curs de dezvoltare. În 2004, a existat un vârf la nivel mondial al deceselor cauzate de malarie. De atunci, decesele cauzate de malarie au scăzut substanţial, în special în Africa sub-sahariană. Acest lucru a fost atribuit extinderii cu succes a activităţilor de control al vectorilor, cum ar fi plasele de pat tratate cu insecticide pentru a preveni infecţia şi tratamentul îmbunătăţit al celor deja infectaţi. Murray şi colab. au publicat o analiză în 2014 în care au raportat că povara globală a mortalităţii cauzate de malarie este de aproximativ 854.000 de decese. Aceasta este cu aproximativ 46% mai mare decât cea estimată în Raportul mondial privind malaria din 2014 al OMS, care a fost de aproximativ 584.000. [3] Această diferenţă în estimări evidenţiază dificultăţile în obţinerea de date fiabile în absenţa unui sistem de supraveghere standardizat, a înregistrării vitale şi a testelor de diagnosticare.

Supravegherea poate fi, de asemenea, efectuată pentru a evalua modificările nivelurilor factorilor de risc de mediu pentru boală. De exemplu, se poate efectua monitorizarea nivelurilor de poluare a aerului cu particule sau radiaţii atmosferice, în special după ce a fost raportat un accident. Un exemplu unic în acest sens este explozia centralei nucleare Fukushima Daiichi din Fukushima, Japonia, în 2011. Un cutremur cu magnitudinea 9,0, urmat de un tsunami, a dezactivat generatoarele de urgenţă necesare pentru o răcire continuă care s-a încheiat în cele din urmă cu topirea nucleară, explozie chimică hidrogen-aer şi eliberarea masivă de materiale radioactive în mediu. [4] O astfel de monitorizare poate oferi o avertizare timpurie cu privire la o posibilă creştere a ratei bolilor asociate cu acel agent de mediu. Astfel, supravegherea pentru schimbările fie în ratele bolilor, fie în nivelurile factorilor de risc de mediu poate servi ca măsură a gravităţii accidentului şi poate indica direcţii posibile pentru reducerea acestor pericole în viitor.

Stadiile bolii la un individ şi la o populaţie

Să luăm acum în considerare nivelurile unei boli într-o populaţie pe o perioadă de timp şi modul în care indivizii trec de la un nivel de boală la altul în populaţie.

Fig. 3.1 prezintă cronologia dezvoltării unei boli la un individ. Un individ este sănătos (adică, fără boală) şi, la un moment dat, apare debutul biologic al unei boli. Persoana nu este adesea conştientă de momentul în care începe boala. Mai târziu, simptomele se dezvoltă şi îl determină pe pacient să solicite asistenţă medicală. În anumite situaţii, poate fi necesară spitalizarea, fie pentru diagnostic, fie pentru tratament, fie pentru ambele. În orice caz, la un moment dat se pune un diagnostic şi poate urma apoi un tratament. Unul dintre mai multe rezultate poate rezulta: vindecare, controlul bolii, dizabilitate sau deces. (Acest lucru va fi examinat mai detaliat în capitolul 18 sub „Istoria naturală a bolii").

Fig. 3.2AD arată progresia bolii într-o populaţie, aşa cum este reflectată de nivelurile de boală şi de îngrijire medicală. Dreptunghiul exterior reprezintă populaţia totală (vezi Fig. 3.2A), iar dreptunghiul mai mic reprezintă subgrupul mai mic de bolnavi (vezi Smochin. 3.2B). Pe măsură ce o persoană se îmbolnăveşte, el sau ea se mută în cadrul grupului bolnav la cei care caută îngrijire şi la subgrupul celor care sunt internaţi, de la dreptunghiul exterior până la dreptunghiurile progresiv mai mici din diagramă, aşa cum se arată prin săgeţile curbe (vezi Fig. 3.2C). După cum se vede în Fig. 3.2D , decesele au loc în toate aceste dreptunghiuri, aşa cum se arată prin săgeţile

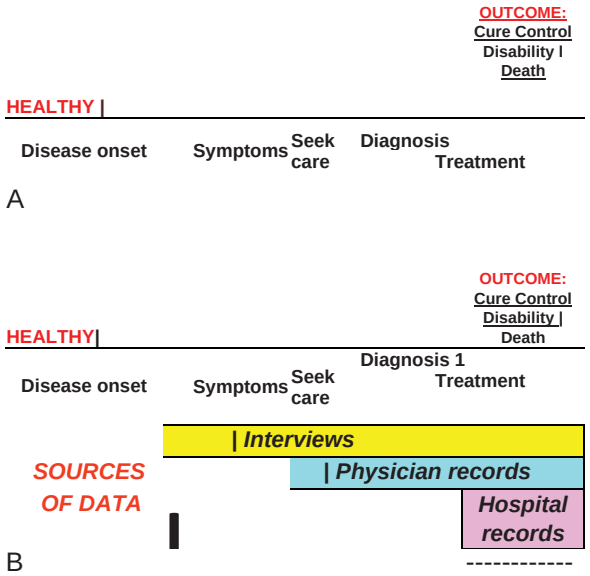


Fig. 3.1 (A) The natural history of disease. (B) The natural history of disease and some sources of data relating to each interval.

mici drepte, dar rata mortalităţii

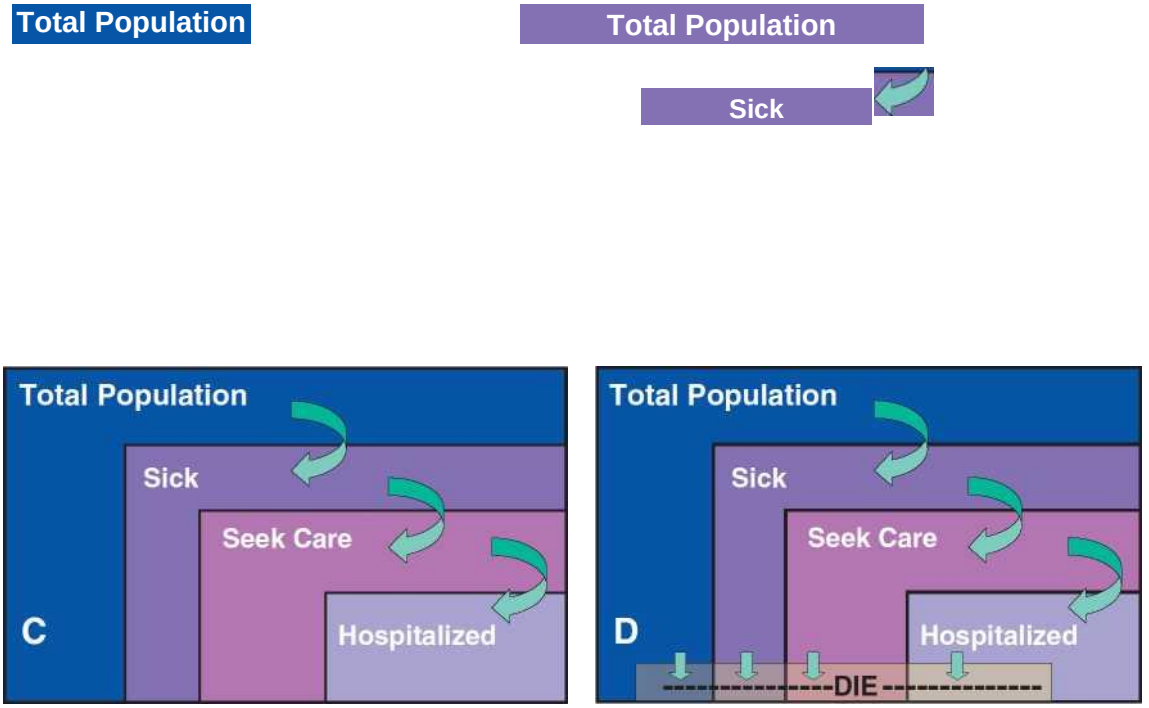


Fig. 3.2 (A—C) The population: progression from health to varying degrees of disease severity. (D) The population: the occurrence of deaths in each group. (Modified from White KL, Williams TF, Greenberg BG. The ecology of medical care. *N Engl J Med.* 1961;265:885-892.)

este proporţional mai mare în grupurile cu boli mai severe, cum ar fi cei care sunt internaţi.

Ce surse de date pot fi folosite pentru a obţine informaţii despre boala persoanei? Pentru perioada bolii care necesită spitalizare, sunt utile fişele medicale şi spitaliceşti (vezi Fig. 3.1B). Dacă nu este necesară spitalizarea, evidenţele furnizorilor de asistenţă medicală primară pot fi cea mai bună sursă. Dacă dorim informaţii despre boală înainte de a solicita îngrijiri medicale, putem obţine aceste informaţii de la pacient folosind un chestionar sau un interviu. Dacă pacientul nu poate furniza aceste informaţii, le putem obţine de la un membru al familiei sau de la altcineva care este familiarizat cu starea de sănătate a pacientului. Nu sunt prezentate în această figură evidenţele asigurătorilor de sănătate, care uneori pot oferi informaţii foarte utile.

Sursa datelor din care sunt identificate cazurile influenţează în mod clar ratele pe care le calculăm pentru exprimarea frecvenţei bolii. De exemplu, evidenţele spitaliceşti nu vor include date despre pacienţii care au primit îngrijiri numai în cabinetele medicilor. În consecinţă, atunci când vedem rate pentru frecvenţa de apariţie a unei anumite boli, trebuie să identificăm sursele cazurilor şi să stabilim cum au fost identificate cazurile. Atunci când interpretăm ratele şi le comparăm cu ratele raportate la alte populaţii şi în alte momente, trebuie să luăm în considerare caracteristicile surselor din care au fost obţinute datele.

Apariţia bolii poate fi măsurată folosind rate sau proporţii. *Ratele* ne spun cât de repede apare boala într-o populaţie; *proporţiile* ne spun ce fracţie din populaţie este afectată. Să ne întoarcem la modul în care folosim ratele şi proporţiile pentru a exprima amploarea bolii într-o comunitate sau altă populaţie. În acest capitol, discutăm măsurile bolii sau morbidităţii; măsurile mortalităţii sunt discutate în Capitolul 4 .

Măsuri de morbiditate

RATA DE INCIDENTA

Rata de incidenţă a unei boli este definită ca numărul de cazuri *noi* ale unei boli care apar într-o anumită perioadă

de timp într-o populaţie *cu risc* de a dezvolta boala.

Rata de incidenţă la 1.000 =

$$\frac{\text{Număr de cazuri } \textit{noi} \text{ de boală apărute } \textbf{în} \text{ populaţie într-o perioadă de timp specificată}}{\text{Nr. } \textbf{de} \text{ persoane care sunt expuse riscului de a dezvolta boala } \textbf{în} \text{ acea perioadă de timp}} \times 1.000$$

În această rată, rezultatul a fost înmulţit cu 1.000 astfel încât să putem exprima incidenţa la 1.000 de persoane. Alegerea a 1.000 este mai mult sau mai puţin arbitrară – am fi putut folosi 10.000, 1 milion sau orice altă cifră. Totuşi, această alegere este în general influenţată de frecvenţa bolii; de exemplu, pentru o boală comună, cum ar fi răceala comună, incidenţa este de obicei definită ca procent; pentru bolile rare, precum anemia aplastică, se înmulţeşte cu 100.000 sau chiar cu 1.000.000.

Elementul critic în definirea ratei de incidenţă este *NOI* cazuri de boală. Rata de incidenţă este o măsură a evenimentelor - boala este identificată la o persoană care dezvoltă boala şi nu a avut boala anterior. Deoarece rata de incidenţă este o măsură a evenimentelor (adică, tranziţia de la o stare nebolnică la una bolnavă), rata de incidenţă este o măsură a riscului. Acest risc poate fi privit în orice grup de populaţie, cum ar fi un anumit grup de vârstă, în rândul bărbaţilor sau al femeilor, într-un grup ocupaţional sau într-un grup care a fost expus la un anumit agent de mediu, cum ar fi radiaţiile sau o toxină chimică. De exemplu, Fig. 3.3 prezintă tendinţele în incidenţa cancerului tiroidian la copiii din Belarus, Ucraina şi Rusia din 1986 până în 1994, obţinute din datele de supraveghere în urma unei explozii în reactorul Cher Nobyl. [5] Cele mai mari rate de incidenţă au fost găsite în zonele cele mai contaminate - Gomel din sudul Belarusului şi părţi din nordul Ucrainei. Cu toate acestea, o problemă în interpretarea acestor date este posibilitatea ca creşterea observată să se datoreze screening-ului mai intens care a fost iniţiat în urma accidentului. Un astfel de screening ar fi putut identifica tumori tiroidiene care altfel nu ar fi fost detectate şi, prin urmare, ar fi putut să nu fi fost atribuite expunerii comune (reactorului). Cu toate acestea, există acum un acord general că creşterea observată a cancerului tiroidian la copii şi adolescenţi în zonele expuse la precipitaţiile de la Cernobîl a fost, de fapt, reală.

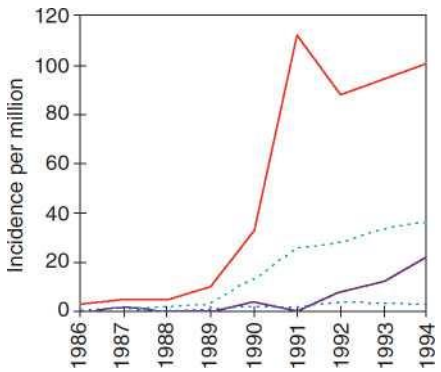


Fig. 3.3 Trends of incidence of childhood thyroid cancer in Belarus, Ukraine, and Russia, 1986-94. (From Bard D, Verger P, Hubert P. Chernobyl, 10 years after: health consequences. *Epidemiol Rev.* 1997;19:187-204.)

Numitorul unei rate de incidenţă reprezintă numărul de persoane care sunt expuse riscului de a dezvolta boala. Pentru ca o rată de incidenţă să fie semnificativă, orice individ care este inclus în numitor trebuie să aibă potenţialul de a deveni parte din grupul care este numărat la numărător. Astfel, dacă calculăm incidenţa cancerului uterin, numitorul trebuie să includă doar femeile fără antecedente de histerectomie, deoarece femeile cu antecedente de histerectomie şi bărbaţii nu ar avea niciodată potenţialul de a face parte din grupul care este numărat cu numărător, adică ambele nu sunt expuse riscului de a dezvolta cancer uterin. Deşi acest aspect pare evident, nu este întotdeauna atât de clar şi vom reveni asupra acestui aspect mai târziu în discuţie.

O altă problemă importantă în ceea ce priveşte numitorul este problema timpului. Măsurile de incidenţă pot utiliza două tipuri de numitori: persoane cu risc care sunt observate pe o perioadă de timp definită; sau, atunci când toţi oamenii nu sunt observaţi pentru întreaga perioadă de timp, persoană-timp (sau unităţi de timp când fiecare persoană este observată). Să luăm în considerare fiecare dintre aceste abordări.

Persoane cu risc care sunt observate pe parcursul unei perioade de timp definite

În primul tip de numitor pentru rata de incidenţă,

precizăm o perioadă de timp și trebuie să știm că toți indivizii din grupul reprezentat de numitor au fost urmăriți pentru *întreaga perioadă.* Alegerea perioadei de timp este arbitrară: am putea calcula incidența într-o săptămână, incidența într-o lună, incidența într-un an, incidența în 5 ani și așa mai departe. Ideea importantă este că orice perioadă de timp utilizată în calcul trebuie să fie clar specificată, iar toți indivizii incluși în calcul trebuie să fi fost observați și, bineînțeles, expuși riscului de a dezvolta rezultatul de interes, pentru întreaga perioadă. Incidența este calculată utilizând o perioadă de timp în care toți indivizii din populație sunt considerați a fi expuși riscului pentru rezultat, numit și *proporția de incidență cumulativă,* care este o măsură a riscului.

Când toți oamenii nu sunt observați pentru perioada de timp întreagă, timp persoană sau unități de timp când fiecare persoană este observată

Adesea, fiecare individ din numitor nu poate fi urmărit pe toată durata specificată pentru o varietate de motive, inclusiv pierderea urmăririi sau decesul dintr-o altă cauză decât cea studiată. Când diferiți indivizi sunt observați pentru diferite durate de timp, calculăm o rată de incidență (numită și *densitate de incidență),* în care numitorul constă din suma unităților *de timp* în care fiecare individ a fost expus riscului și a fost observat. Acest lucru se numește *timp-persoană* și este adesea exprimat în termeni de luni-persoană sau ani-persoană (py) de observație.

Să luăm în considerare py: O persoană cu risc care este observată timp de 1 an **=** 1 py O persoană cu risc observată timp de 5 ani **=** 5 py. Dar 5 persoane cu risc, fiecare dintre ele observată doar 1 an, de asemenea **=** 5 py.

Să presupunem că avem un studiu de 5 ani și cinci persoane au fost observate pentru întreaga perioadă (după cum este indicat de săgeata pentru fiecare persoană din Fig. 3.4). În fiecare dintre

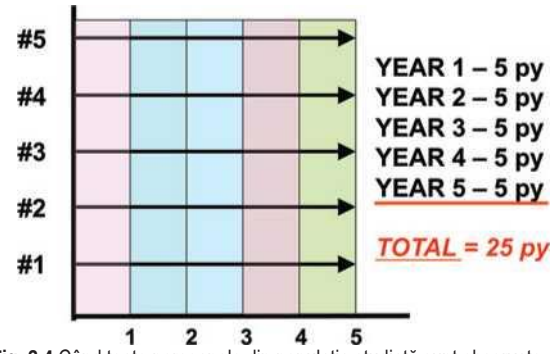


Fig. 3.4 Când toate persoanele din populația studiată sunt observate pentru întreaga perioadă: persoană-ani *(py)* de observație.

în cei 5 ani de studiu, toți cei cinci participanți sunt observați, astfel încât avem 5 py de observație în fiecare dintre cei 5 ani, pentru un total de 25 py de observație în întregul studiu.

Acum să luăm în considerare situația în care toate cele cinci persoane expuse riscului nu sunt observate pe toți cei 5 ani ai studiului, ci sunt observate pe perioade diferite de timp (Fig. 3.5A). În această diagramă, cele două săgeți reprezintă doi oameni care au fost observați pentru toți cei 5 ani. Cronologia celorlalte trei persoane se termină cu un „ **x** ” roșu, care indică punctul în care s-a încheiat observația fiecărui individ, fie pentru că a avut loc evenimentul de interes, fie pentru că persoana a fost pierdută din cauza urmăririi, fie pentru alte probleme.

Cum calculăm numărul total de py observate în acest studiu? Să ne uităm la primul an de studiu (vezi Fig. 3.5B). Toate cele cinci persoane au fost observate în primul an, deci avem 5 py de observație în primul an (vezi Fig. 3.5C).

Acum uitați-vă la al doilea an de studiu (vezi Smochin. 3.5D). Rețineți că participantul nr. 2 a fost observat doar pentru primul an, astfel că în al doilea an avem doar patru participanți, fiecare dintre aceștia a contribuit cu 1 an de urmărire la studiu pentru un total de 4 py (vezi Fig. 3.5E).

Privind la al treilea an al studiului, vedem că participantul nr. 3 a fost observat doar în primii 2 ani ai studiului (vezi Fig. 3.5F). Prin urmare, doar trei participanți au fost observați în al treilea an, generând 3 py de observație în timpul celui de-al treilea an (vezi Fig. 3.5G). Acești participanți au fost, de asemenea, observați cu toții în al patrulea an al studiului (vezi Fig. 3.5H) și au contribuit din nou cu 3 py de observație în timpul celui de-al patrulea an de studiu (vezi Fig. 3.5I).

În cele din urmă, să ne uităm la al cincilea an de studiu (vezi Fig. 3.5J). Vedem că participantul nr. 5 a fost observat

doar în primii 4 ani ai studiului. Ca rezultat, doar doi participanți au rămas și au fost observați în al cincilea an al studiului. Ei au contribuit cu 2 pi de observație în timpul celui de-al cincilea an (vezi Fig. 3.5K). După cum se vede în Fig. 3.5L , prin urmare, am avut 5 **+** 4 **+** 3 **+** 3 **+** 2 py de observație pe parcursul întregului studiu de 5 ani, obținând un total de 17 py de observație. (Acest lucru se compară cu 25 py de observație dacă toți cei cinci participanți au fost observați pe toți cei 5 ani de studiu, așa cum se vede în Fig. 3.4 .) Astfel, *dacă persoanele expuse riscului sunt*

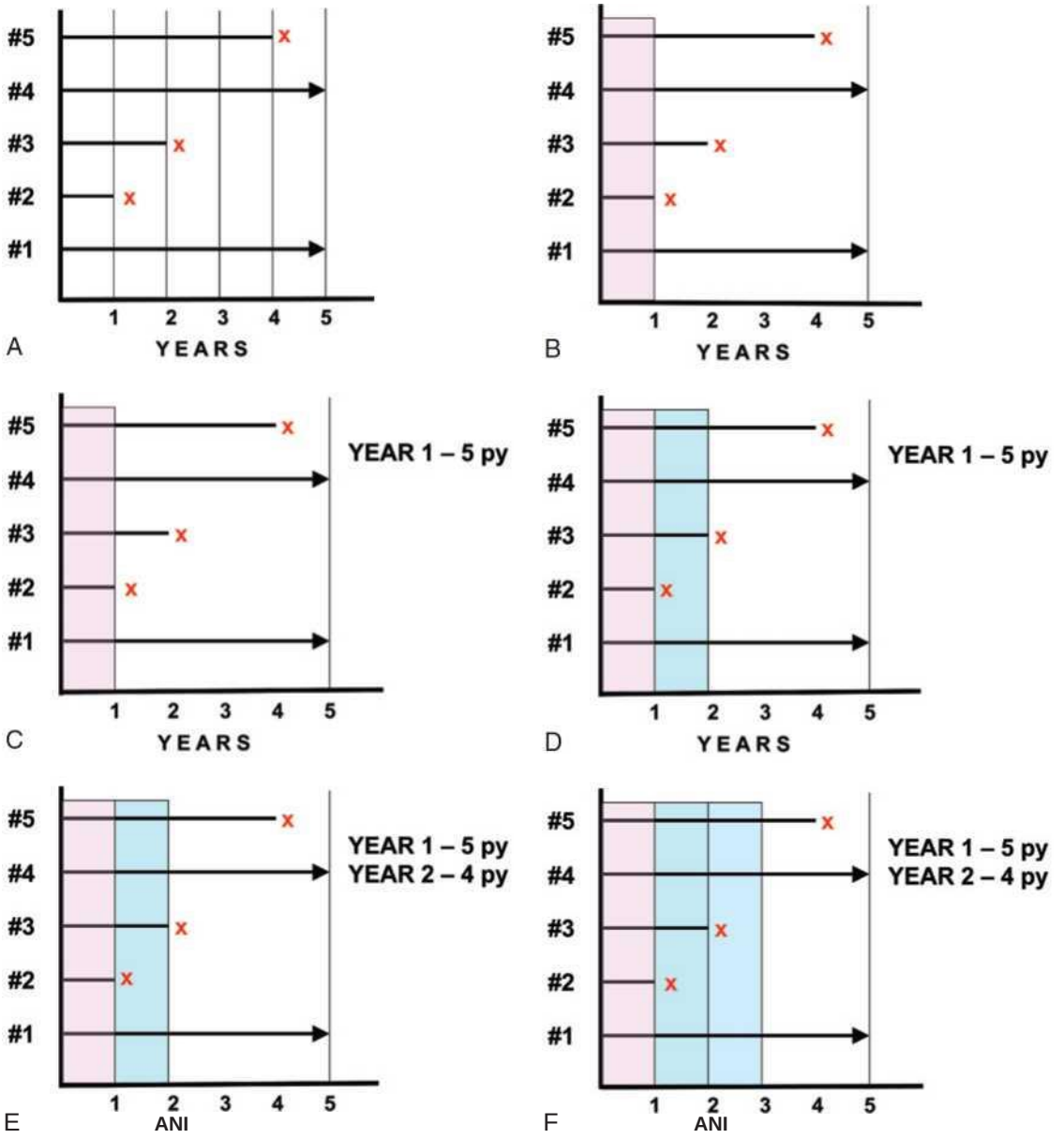


Fig. 3.5 (A—L) Dar ce se întâmplă dacă persoanele expuse riscului din populație sunt observate pentru perioade diferite de timp? Calculul timpului persoană ca ani-pers *(py)* observați. (Vedea pagina 47 pentru explicații în text.)

A continuat

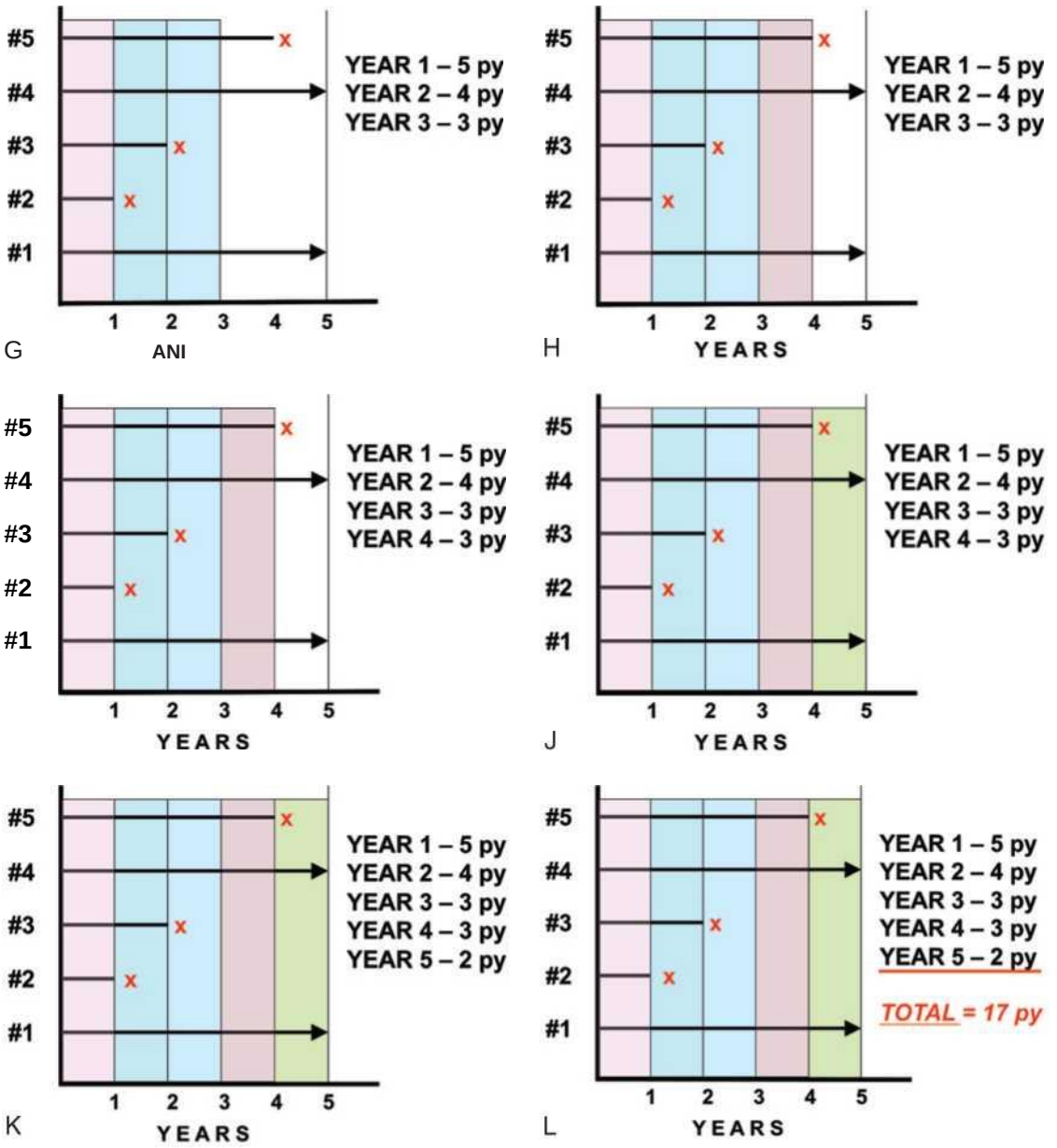


Fig. 3.5
continuare

observată pentru diferite perioade de timp, rata de incidență este:

Rata de incidență la 1.000 =

$$\frac{\text{Numărul de cazuri NOI ale unei boli } \textbf{care} \text{ apar într-o populație într-o anumită perioadă de } \textbf{timp}}{\text{Total persoană-timp (suma perioadelor de timp de observație } \textbf{ale} \text{ fiecărei persoane care a fost observată pentru întreaga perioadă de timp sau o parte din întreaga perioadă de timp)}} \times 1.000$$

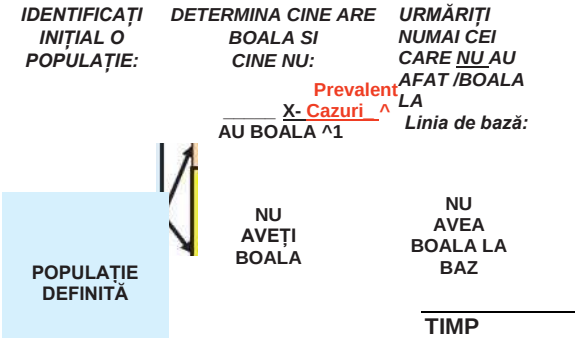
Timpul persoană este discutat mai departe în Capitolul 6 .

IDENTIFICAREA CAZURILOR NOI ÎN ORDINE PENTRU A CALCULA INCIDENTA

Practic, atunci când dorim să calculăm incidența , cum identificăm toate cazurile noi dintr-o populație într-o anumită perioadă de timp? În anumite situații, este posibil să se monitorizeze o întreagă populație în timp cu teste care pot detecta cazuri nou dezvoltate de boală. Cu toate acestea, adesea acest lucru nu este posibil și, în schimb, o populație este identificată și testată pentru boală la momentul inițial (cazurile prevalente definite în secțiunea următoare) (Fig. 3.6). Cei care nu au boala la momentul inițial sunt urmăriți pentru timpul specificat, cum ar fi 1 an. Ei sunt apoi reevaluați pentru a vedea dacă au dezvoltat boala de interes (Fig. 3.7). Orice cazuri care au fost identificate în mod clar au dezvoltat boală în perioada de 1 an de la cele urmărite au fost libere de boală la începutul anului. Astfel, aceste cazuri sunt cazuri noi sau incidente și servesc drept numărător pentru rata de incidență.

Deși în majoritatea situațiilor este necesară exprimarea incidenței prin specificarea unui numitor, uneori, numai numărul de cazuri poate fi informativ. De exemplu, Fig. 3.8 arată numărul de cazuri de TB raportate, Statele Unite, 1982-2015. Numărul de cazuri raportate într-un an în Statele Unite (de când a început raportarea) a atins un minim istoric în 2015. În ciuda unei mici scăderi din 1980 până în 1985, numărul raportat de cazuri de TB a crescut cu aproximativ 20% între 1985 și 1992. O mare parte din creșterea TB observată aici a fost, totuși, o creștere rapidă a infecției cu HIV. SIDA și HIV au fost recunoscute ca probleme majore de sănătate publică, tuberculoza a rămas o problemă gravă, dar adesea neglijată, în special în anumite zone urbane ale Statelor Unite. Din 1992 până în 2008, numărul total de cazuri de TB a scăzut cu 2% până la 7% anual Acesta este un exemplu în care un grafic care reprezintă doar numărul de cazuri fără un numitor poate fi de mare ajutor atunci când nu există niciun motiv să suspecteze o schimbare semnificativă a numitorului într-o anumită perioadă de timp.

În general, însă, scopul nostru în calcularea incidenței este să putem face acest lucru cu informațiile necesare atât pentru numărător, cât și pentru numitor, astfel încât să se poată face comparații valide. Fig. 3.9 prezintă tendințe ale ratelor de incidență pentru anumite tipuri de cancer în funcție de sex în Statele Unite ale Americii pentru bărbați *(stânga)* și femei *(dreapta)* din 1975 până în 2013. După cum sa văzut acolo, incidența cancerului pulmonar a fost


IDENTIFICAȚI INIȚIAL O POPULAȚIE:
DETERMINA CINE ARE BOALA SI CINE NU:
URMĂRIȚI NUMAI CEI CARE NU AU AFAT /BOALA LA Linia de bază:
Prevalent
X- Cazuri ^
AU BOALA ^1
POPULAȚIE DEFINITĂ
NU AVEȚI BOALA
NU AVEA BOALA LA BAZ
TIMP

Fi azurilor de boală nou detectate. Stepl: screening pentru cazurile predominante la momentul inițial. Vedea pagina 50 pentru explicații în text.

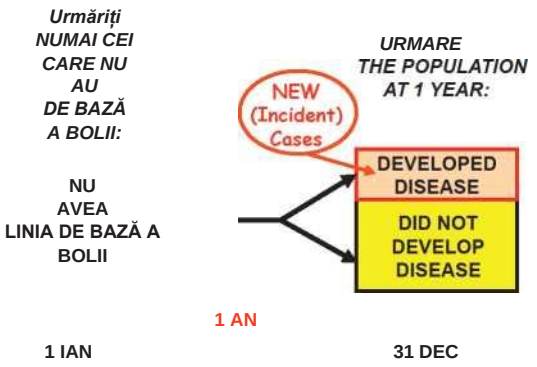

Urmăriți NUMAI CEI CARE NU AU DE BAZĂ A BOLII:
NU AVEA LINIA DE BAZĂ A BOLII
URMARE THE POPULATION AT 1 YEAR:
NEW (Incident) Cases
DEVELOPED DISEASE
DID NOT DEVELOP DISEASE
1 AN
1 IAN
31 DEC

Fig. 3.7 Identificarea cazurilor nou depistate ale unei boli. Sft^|o2: urmărire și rescreening la 1 an pentru a identifica cazurile care s-au dezvoltat în cursul anului.

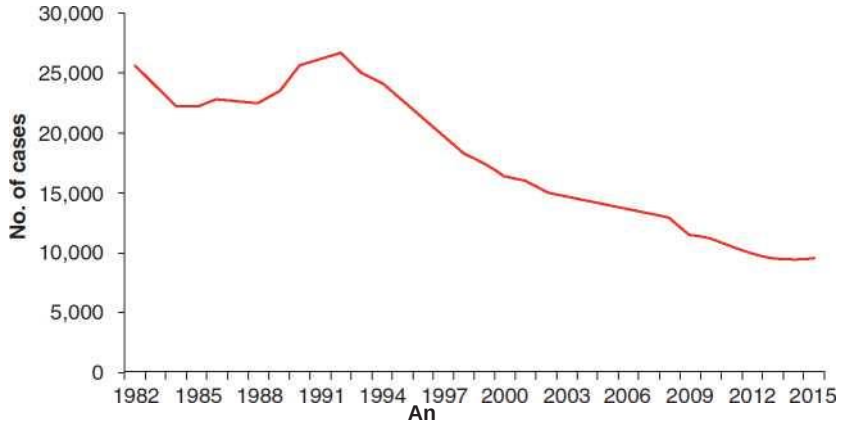


Fig. 3.8 Cazuri de tuberculoză raportate, Statele Unite, 1982-2015 (începând cu 9 iunie 2016). (De la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor [CDC]. *Tuberculoză raportată în Statele Unite, 2015.* Atlanta, GA: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, CDC; 2016. https://www.cdc.gov/tb/statistics/reports/2015/pdfs/2015_surveillance_report_fullreport.pdf . Accesat 15 mai 2017.)

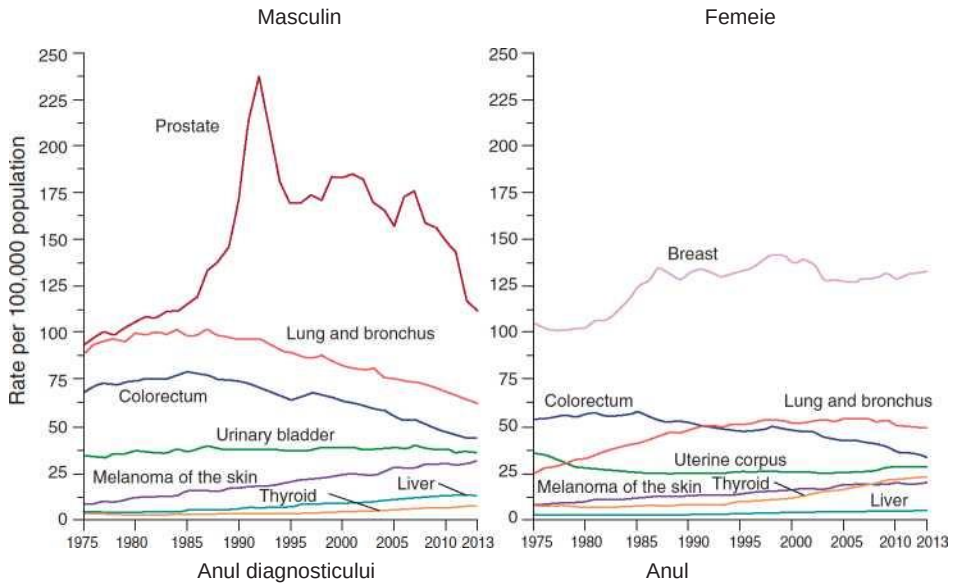


Fig. 3.9 Rate anuale de incidență a cancerului ajustate în funcție de vârstă în rândul bărbaților și femeilor pentru anumite tipuri de cancer, Statele Unite, 1975-2013 (ajustată în funcție de vârstă la populația standard din SUA din 2000). (Din Siegel R, Miller K, Jemal A. Statistici despre cancer, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.)

scăderea la bărbaţi şi stabilizarea la femei. După creşteri marcate ale incidenţei de mulţi ani, cancerul de prostată la bărbaţi este în scădere din 2001. Cancerul de sân la femei în Statele Unite a scăzut între 1998 şi 2003, urmat de o uşoară creştere din 2004 până în 2013. După ce a fost nivel de câţiva ani, cancerele de colon şi rectale au scăzut atât la bărbaţi, cât şi la femei.

RATA DE ATAC

Ocazional, timpul asociat cu numitorul poate fi specificat mai degrabă implicit decât explicit Pentru

exemplu, în În capitolul 2 am discutat despre investigarea unui focar de boală alimentară, în care vorbim de o *rată de atac,* care este definită ca numărul de persoane expuse la un aliment suspect şi care s-au îmbolnăvit, împărţit la numărul de persoane care au fost expuse la acel aliment. Rata de atac nu specifică în mod explicit intervalul de timp, deoarece pentru multe focare de boli transmise prin alimente ştim că majoritatea cazurilor apar în câteva ore sau câteva zile după expunere. În consecinţă, cazurile care se dezvoltă luni mai târziu nu sunt considerate parte a aceluiaşi focar de sursă comună. Cu toate acestea, în multe situaţii, cunoştinţele actuale despre biologia şi istoria naturală a bolii nu definesc în mod clar un interval de timp şi, prin urmare, timpul trebuie precizat în mod explicit. O altă consideraţie este că rata de atac nu este cu adevărat o rată, ci o proporţie. Deoarece *rata* de termen ar trebui să includă o unitate de timp în calcul, o *rată de atac alimentat de alimente* nu este un termen exact, deoarece ne spune de fapt *proporţia* tuturor persoanelor care au mâncat un anumit aliment care s-au îmbolnăvit. Cu toate acestea, termenul de *rata de atac* a fost folosit în mod tradiţional de mult timp. Vom continua să discutăm mai jos despre utilizarea proporţiilor în măsurarea apariţiei bolii.

PREVALENTA

Prevalenţa este definită ca fiind numărul de persoane afectate prezente în populaţie la un anumit moment împărţit la numărul de persoane din populaţie la acel moment; adică ce proporţie din populaţie este afectată de boală în acel moment?

Prevalenţa la 1.000 =

Nr de cazuri de boală prezentă în populaţie la un moment dat * Nr. de persoane din populaţie **la** acel moment specificat

De exemplu, dacă suntem interesaţi să cunoaştem prevalenţa artritei într-o anumită comunitate la o anumită dată, am putea vizita fiecare gospodărie din acea comunitate şi, folosind interviuri sau examinări fizice , să stabilim câţi oameni au artrită în acea zi. Acest număr devine numărător pentru prevalenţă. Numitorul este populaţia din comunitate la acea dată.

Care este diferenţa dintre *incidenţă* şi *prevalenţă* ? Prevalenţa poate fi privită ca un instantaneu sau o porţiune prin populaţie la un moment în care stabilim cine are boala şi cine nu. Dar, făcând acest lucru, nu determinăm când s-a dezvoltat boala. Este posibil ca unele persoane să fi dezvoltat artrită ieri, altele săptămâna trecută, altele anul trecut şi vreo 10 sau 20 de ani în urmă. Astfel, atunci când cercetăm o comunitate pentru a estima prevalenţa unei boli, în general, nu ţinem cont de durata bolii. În consecinţă, numărătorul de prevalenţă include un amestec de persoane cu durate diferite de boală şi, ca urmare, nu avem o măsură a riscului. Dacă dorim să măsurăm riscul, trebuie să folosim incidenţa, deoarece, spre deosebire de prevalenţă, aceasta include doar cazuri sau evenimente noi şi o perioadă de timp specificată în care au avut loc acele evenimente.

În literatura medicală şi de sănătate publică, cuvântul *prevalenţă* este adesea folosit în două moduri:

- *Prevalenţa punctuală:* Prevalenţa bolii la un anumit moment în timp - aceasta este utilizarea termenului de *prevalenţă* pe care tocmai am discutat.
- *Prevalenţa perioadei:* Câţi oameni au avut boala la un moment dat într-o anumită perioadă de timp? Perioada de timp la care se face referire poate fi selectată în mod arbitrar, cum ar fi o lună, un singur an calendaristic sau o perioadă de 5 ani. Unii oameni pot să fi dezvoltat boala în acea perioadă, iar alţii ar putea să fi avut boala înainte şi să fi murit sau s-au vindecat în acea perioadă. Punctul important este că fiecare persoană reprezentată de numărător a avut boala la un moment dat în perioada specificată.

Cele două tipuri de prevalenţă, precum şi incidenţa cumulativă, sunt ilustrate în Tabelul 3.1 folosind întrebări referitoare la astm.

Revenind la *prevalenţa punctuală* , practic vorbind, este practic imposibil să cercetezi un întreg oraş

TABELUL 3.1 **Exemple de prevalenţă în puncte şi perioade şi incidenţă cumulativă în studiile de interviu asupra astmului**

Întrebare de interviu	Type of Measure
„În prezent aveţi astm bronşic?”	Point prevalence
„Aţi avut astm în ultimii [*n*] ani?”	Period prevalence
„Aţi avut vreodată astm bronşic?	Cumulative incidence

o singură zi Prin urmare, deşi conceptual gândim în termeni de un singur moment în timp, în realitate, sondajul ar dura mult mai mult. Când vedem cuvântul *prevalenţă* folosit fără niciun modificator, se referă în general la prevalenţă punctuală, iar pentru restul acestui capitol, vom folosi *prevalenţă* pentru a însemna prevalenţa punctuală.

Să luăm în considerare incidenţa şi prevalenţa. Fig. 3.10 arată cinci cazuri de boală într-o comunitate în 2017. Primul caz de boală a apărut în 2016, iar pacientul a murit în 2017.

Al doilea caz s-a dezvoltat în 2017 şi a continuat în 2018. Al treilea caz a fost o persoană care s-a îmbolnăvit în 2017 şi s-a vindecat în 2017. Al patrulea caz a avut loc în 2016, iar pacientul a fost vindecat în 2017. Al cincilea caz a avut loc în 2016 şi a continuat până în 2018 şi în 2018.

Pentru acest exemplu, vom lua în considerare doar cazurile (numeratorii) şi vom ignora numitorii. În acest exemplu, care este numărătorul pentru incidenţa în 2017? Ştim că incidenţa numără doar cazurile noi şi pentru că două din cele cinci cazuri dezvoltate în 2017, numărătorul pentru incidenţa în 2017 este 2.

Cum rămâne cu numărătorul pentru prevalenţa punctuală în 2017? Acest lucru depinde de momentul în care facem sondajul nostru de prevalenţă (Fig. 3.11). Dacă facem sondajul în luna mai, numărătorul va fi 5. Dacă facem sondajul în iulie, numărătorul va fi 4. Dacă facem sondajul în septembrie, însă, numărătorul va fi 3, iar dacă o facem în decembrie, numărătorul va fi 2. Astfel, prevalenţa va depinde de punctul din timpul anului în care se efectuează ancheta.

Fig. 3.12AD arată relaţia dinamică dintre incidenţă şi prevalenţă. Se arată un balon care reprezintă o comunitate (vezi Fig. 3.12A), iar mărgelele din balon reprezintă cazurile predominante ale unei boli în comunitate Cum putem adăuga sau creşte prevalenţa ? După cum se vede în Fig. 3.12B , putem face acest lucru prin *incidenţă* - prin adăugarea de noi cazuri. Ce se întâmplă dacă am putea scurge mărgele din balon şi am putea reduce prevalenţa? Cum ar putea fi realizat acest lucru? După cum se vede în Fig. 3.12C , poate apărea fie prin moarte, fie prin vindecare. În mod clar, aceste două rezultate reprezintă o diferenţă majoră pentru un pacient, dar în ceea ce priveşte prevalenţa, vindecarea şi decesul au acelaşi efect: reduc numărul de persoane bolnave din populaţie şi, prin urmare, scad prevalenţa. Prin urmare, ceea ce există este situaţia dinamică prezentată în Fig. 3.12D . O adăugare continuă de cazuri noi (incidenţă) creşte prevalenţa, în timp ce decesul şi/sau vindecarea scad prevalenţa.

Acest efect de scădere a prevalenţei fie prin moarte, fie prin vindecare stă la baza unei probleme importante în sănătatea publică şi medicina clinică. De exemplu, când insulina a devenit disponibilă pentru prima dată, ce s-a întâmplat cu prevalenţa diabetului? Prevalenţa a crescut deoarece diabetul nu a fost vindecat, ci a fost doar controlat. Mulţi pacienţi cu diabet, care înainte ar fi murit, au supravieţuit acum; prin urmare prevalenţa a crescut. Acest aparent paradox este adesea cazul sănătăţii publice

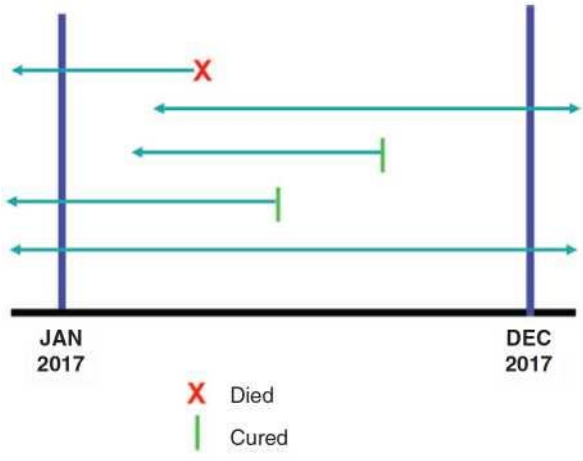


Fig. 3.10 Example of incidence and prevalence: I.

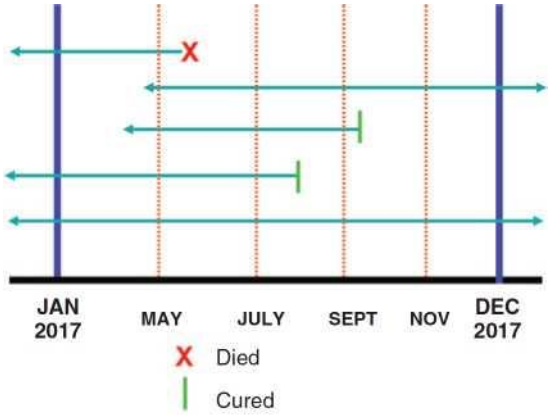


Fig. 3.11 Example of incidence and prevalence: II.

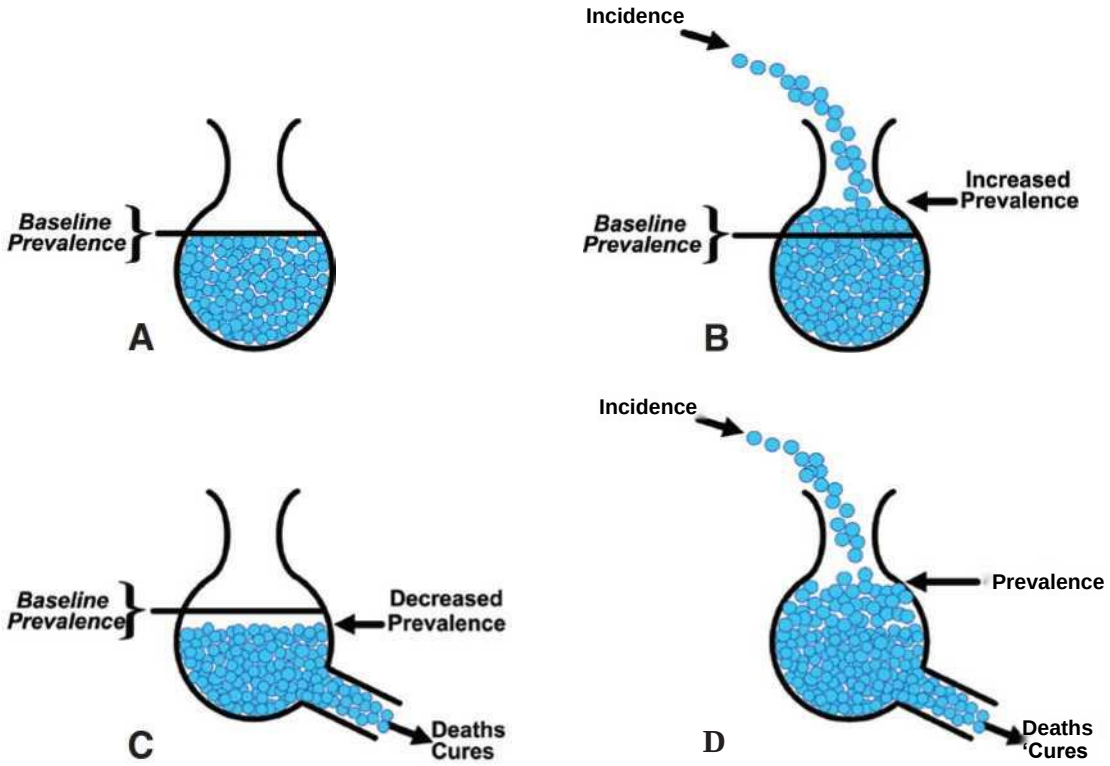


Fig. 3.12 Relationship between incidence and prevalence. (A) Level of prevalence in the population. (B) Increased prevalence resulting from incidence. (C) Decreased prevalence resulting from deaths and/or cures. (D) Overall impact on prevalence of incidence, deaths, and/or cures.

programe: este introdusă o nouă intervenţie de îngrijire a sănătăţii (de exemplu, terapia antiretrovială foarte activă pentru infecţia cu HIV) care sporeşte supravieţuirea (mai puţini mor decât HIV/SIDA) sau poate funcţiona prin depistarea precoce a bolii la mai mulţi oameni, iar efectul net este o creştere aparentă a prevalenţei. Poate fi dificil să convingi unii oameni că un program are succes dacă prevalenţa bolii care este ţinta programului creşte efectiv. Cu toate acestea, acest lucru se întâmplă în mod clar atunci când moartea este prevenită şi boala nu este vindecată sau eradicată.

Am spus că prevalenţa nu este o măsură a riscului. Dacă da, de ce să vă obosiţi să estimaţi prevalenţa? Prevalenţa este o măsură importantă şi utilă a poverii bolii într-o comunitate pentru a informa alocarea resurselor de către factorii de decizie. De exemplu, câţi oameni din comunitate au osteoartrita? Aceste informaţii ne pot ajuta să stabilim, de exemplu, câte clinici sunt necesare, ce tipuri de servicii de reabilitare sunt necesare şi câte şi ce tipuri de profesionişti din domeniul sănătăţii sunt necesare. Prevalenţa este, prin urmare, valoroasă pentru planificarea serviciilor de sănătate. Când folosim prevalenţa, dorim, de asemenea, să facem proiecţii viitoare şi să anticipăm schimbările care ar putea avea loc în povara bolii. Cu toate acestea, dacă vrem să ne uităm la cauza sau etiologia bolii, trebuie să explorăm relaţia dintre o expunere şi riscul de boală şi, pentru a face acest lucru, avem nevoie de date privind incidenţa.

Cu toate acestea, datele de prevalenţă pot fi uneori foarte utile - pot fi sugestive, dacă nu confirmatoare, în studiile de etiologie a anumitor boli. De exemplu, astmul este o boală a copiilor pentru care incidenţa este greu de măsurat deoarece momentul exact al debutului bolii (declanşarea ei) este adesea greu de determinat, având în vedere dificultăţile în definirea bolii şi constatarea simptomelor iniţiale. Din acest motiv, atunci când suntem interesaţi de tendinţele în timp şi distribuţia geografică a astmului bronşic, prevalenţa este măsura cel mai frecvent

utilizată. Informaţii despre prevalenţa astmului

este adesea obţinut din auto-rapoarte precum interviuri sau chestionare.

Fig. 3.13 arată prevalenţa ajustată a stadiilor 3 şi 4 a bolii cronice de rinichi (CKD) la adulţii din SUA, prin prezenţa sau absenţa diabetului, din National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-94 până în 2011-12; NHANES efectuează anual studii transversale cu eşantioane care sunt reprezentative pentru populaţia generală din SUA. CKD a fost definită ca o rată estimată de filtrare glomerulară (eGFR) de 15 până la 59 mL/min/1,73 m2 , estimată cu ecuaţia Colaborarea pentru epidemiologie a bolii renale cronice (CKD-EPI) din măsurători calibrate ale creatininei serice unice. Putem observa o creştere iniţială a prevalenţei ajustate a BRC în stadiile 3 şi 4, care s-a oprit în jurul anilor 2000 în rândul persoanelor nediabetice , în timp ce prevalenţa a continuat să crească pentru persoanele diabetice. Acest lucru ar putea fi explicat parţial prin supravieţuirea mai lungă a pacienţilor diabetici cu IRC.

Un alt exemplu de valoare a datelor de prevalenţă este văzut în Fig. 3.14 . Una dintre cele mai semnificative şi provocatoare probleme de sănătate publică astăzi în Statele Unite şi în alte ţări dezvoltate este

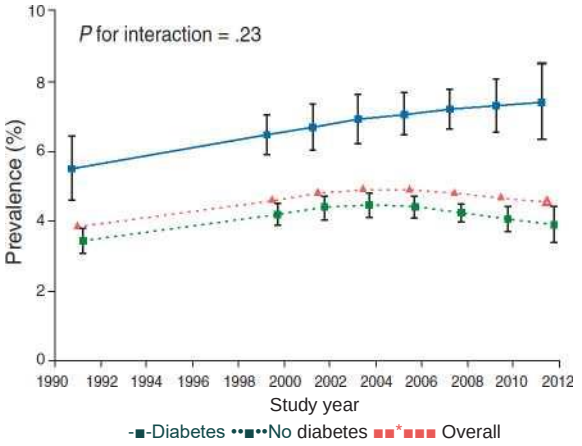


Fig. 3.13 Adjusted prevalence of stages 3 and4chronickidneydisease (estimated glomerular filtration rate of 15 to 59 mL/min/1.73 m^2 calculated with Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation) in US adults, by age, 1990-2012. (From Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Centers for Disease Control and Prevention Chronic Kidney Disease Surveillance Team. Trends in prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Ann Intern Med.* 2016;165:473-481.)

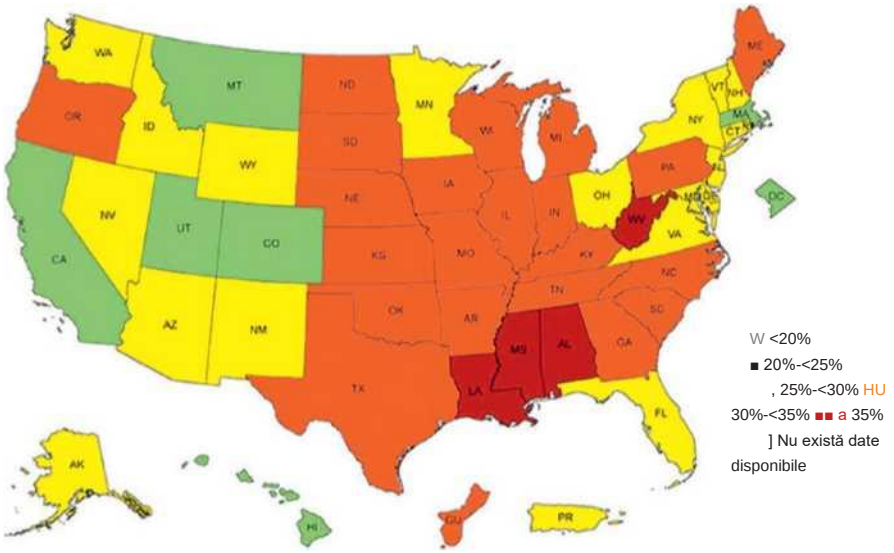


Fig. 3.14 Prevalenţa obezităţii auto-raportate în rândul adulţilor din SUA în funcţie de stat şi teritoriu, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2015. Obezitatea a fost definită prin indicele de masă corporală **>** 30 sau ~30 lb excesul de greutate pentru o persoană de **5'4 "** . (Modificat din Centers for Disease Control and Prevention. https://www. cdc-gov.ezp.welch.jhmi.edu/obesity/data/prevalence-maps.html . Accesat 16 mai 2017.)

CASETA 3.1 UNELE SURSE ALE STATISTICILOR MORBIDIȚII

1. Raportarea bolilor – boli transmisibile, cancer registre
2. Date acumulate ca produs secundar al asigurării și planuri de îngrijire medicală preplătite
   o. Asigurari de sanatate si accidente de grup
   b. Planuri de îngrijire medicală preplătită
   c. Planurile de asigurare de stat pentru invaliditate
   d. Companiile de asigurări de viață
   e. Planuri de asigurare pentru spitale — Crucea
   f. Consiliul de pensionare a căilor ferate
3. Planuri de asistență publică și asistență medicală
   o. Asistență publică, ajutor pentru nevăzători, ajutor
   b. Planuri de îngrijire medicală de stat sau federale
4. Spitale și clinici
5. Registrele de absenteism — industrie și școli
6. Examinări fizice preangajare și periodice în industrie si scoli
7. Programe de identificare a cazurilor
8. Înregistrările personalului militar
   o. Forțele armate
   b. Administrația Veteranilor
9. Anchete de morbiditate pe eșantioane de populație
   Ancheta Națională de Sănătate, Sondajele

creşterea dramatică a prevalenţei obezităţii Obezitatea este asociată cu o morbiditate şi mortalitate semnificativă şi este un factor de risc pentru boli precum artrita, hipertensiunea arterială, diabetul de tip 2, bolile coronariene şi accidentul vascular cerebral. În această figură, în care se arată prevalenţa auto-raportată a obezităţii de către stat pentru 2015, niciun stat nu a raportat o prevalenţă a obezităţii mai mică de 20%, iar 44 au avut o prevalenţă egală sau mai mare de 25%. De asemenea, putem observa că cea mai mare prevalenţă a obezităţii este în statele din sud.

O limitare a acestor date este că se bazează pe înălţimile şi greutăţile auto-raportate, date de respondenţii prin telefon. Respondenţii la sondaj, în special în sondajele telefonice despre obezitate, îşi subestimează în general greutatea, îşi exagerează înălţimea sau ambele. În acest studiu, participanţii au fost clasificaţi în funcţie de indicele lor de masă corporală (IMC), care este definit ca greutatea unei persoane în kilograme împărţită la pătratul înălţimii persoanei în metri (IMC = greutate [kg]/înălţime ^{2} [metri ^{2}]). Un IMC de 25 sau mai mare este clasificat ca *supraponderal* şi un IMC de 30 sau mai mare ca *obez*. Rezultatul este probabil o subestimare a prevalenţei obezităţii pe baza IMC, astfel încât prevalenţa reală a obezităţii în funcţie de stare este probabil mai mare decât cea observată în Fig. 3.14 . Având în vedere tendinţele descrise mai sus şi văzute în Fig. 3.14 , va fi necesar un efort şi un angajament enorm de sănătate publică pentru a inversa această problemă de sănătate publică care se agravează constant. În plus, utilizarea IMC în sine pentru a defini obezitatea are propriile sale limitări. IMC nu face distincţie între excesul de grăsime, muşchi sau masă osoasă şi nu oferă nicio informaţie cu privire la distribuţia grăsimii în fiecare individ.

Caseta 3.1 enumeră câteva posibile surse de statistici privind morbiditatea. Fiecare are limitările sale, în primul rând pentru că majoritatea acestor surse nu sunt stabilite în scopuri de cercetare, ci mai degrabă în scopuri administrative sau de facturare. Prin urmare, ele pot fi caracterizate prin date incomplete sau ambigue și, uneori, se pot referi doar la o populație foarte selectată care poate să nu fie reprezentativă pentru populația la care am dori să generalizăm rezultatele.

PROBLEME CU MĂSURĂTORILE INCIDENTĂ ȘI PREVALEnței Probleme cu numeratorii

Prima problemă este de a defini cine are boala. Unele boli sunt greu de diagnosticat, iar atunci când apare o astfel de dificultate de diagnosticare, grupurile de experți sunt adesea reunite pentru a dezvolta seturi de criterii de diagnostic. Există cinci seturi de criterii de diagnostic pentru bacteriemia *Staphylococcus aureus asociată asistenței medicale (HCA)* , fiecare cu un nivel diferit de stringență (Tabelul 3.2). Fig. 3.15 arată proporția de pacienți clasificați ca având bacteriemie HCA *S. aureus* (SAB) conform celor cinci definiții diferite la 2638 de pacienți folosind date din Danemarca de Nord. Vedem că estimarea prevalenței este afectată semnificativ de setul de criterii care este utilizat.

Un alt exemplu este dat de o cohortă de 1.879 de bărbați și femei cu vârsta de 65 de ani și peste care au fost înscriși în Studiul canadian al sănătății și îmbătrânirii (CSHA). [6] Proporția cărora li sa dat un diagnostic de demență

folosind şase sisteme de clasificare utilizate în mod obişnuit a fost

TABLE 3.2 Definitions 1-5 of Health Care-Associated *Staphylococcus aureus* Bacteremia

Highest level of stringency ▼ Lowest level of stringency	Definition	Criteria:
		Blood culture performed within 2 days of admission and the following:
	1.	• Any hospital inpatient admission within the previous 30 days
	2.	• Any hospital inpatient admission within the previous 30 days or • Hospital outpatient clinic contact including surgery or contact to clinics of oncology, hematology, or nephrology within the previous 30 days
	3.	• Any hospital inpatient admission within the previous 30 days or • Any type of hospital outpatient clinic contact within the previous 30 days
	4.	• Any hospital inpatient admission within the past 90 days or • Any type of hospital outpatient clinic contact within the previous 30 days
	5.	• Any hospital inpatient admission within the past 90 days or • Any type of hospital outpatient clinic contact within the previous 30 days or • Antibiotic or immunosuppressive therapy 30 days prior to admission

Modified from Smit J, Sogaard M, Schonheyder HC, et al. Classification of healthcare-associated *Staphylococcus aureus* bacteremia: influence of different definitions on prevalence, patient characteristics, and outcome. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(2):208-211.

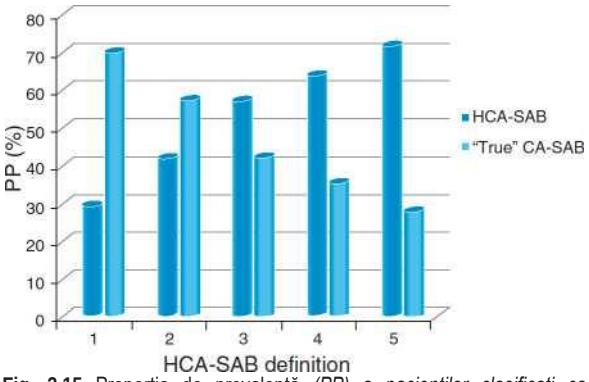


Fig. 3.15 Proporția de prevalență *(PP) a pacienților clasificați ca* bacteriemie *Staphylococcus aureus* asociată asistenței medicale *(HCA-SAB)* și SAB adevărată dobândită în comunitate *(CA)* conform celor cinci definiții diferite. (Modificat din Smit J, Sogaard M, Schonheyder HC, și colab. Clasificarea bacteriemiei *Staphylococcus aureus asociate asistenței medicale* : influența diferitelor definiții asupra prevalenței, caracteristicilor pacientului și rezultatului. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:208-211.)

calculat. În funcție de sistemul de diagnosticare utilizat, proporția subiecților cu demență a variat de la 3,1% la 29,1% (Fig. 3.16). Această variație marcată a estimărilor prevalenței are implicații potențiale importante atât pentru cercetare, cât și pentru furnizarea de servicii de sănătate adecvate. Când sunt raportate rezultatele oricărui studiu de morbiditate, este esențial ca definiția precisă utilizată pentru un caz să fie specificată în mod clar. Decizia privind definiția de utilizat nu este întotdeauna simplă. Adesea, va depinde în mare măsură de scopul specific pentru care a fost efectuat un anumit sondaj.

Următoarea problemă legată de numărători este aceea de a stabili care persoane ar trebui incluse în numărător. Cum găsim cazurile? Putem folosi datele disponibile în mod regulat sau, după cum sa discutat mai devreme în acest capitol, putem realiza un studiu special conceput pentru a colecta date pentru estimarea incidenței sau prevalenței. În multe astfel de studii, datele sunt obținute din interviuri, iar unele dintre potențialele limitări ale datelor din interviu sunt enumerate în Caseta 3.2 . Ideal ar fi să avem dovezi de laborator sau alte dovezi de confirmare. Cu toate acestea, adesea astfel de dovezi nu sunt disponibile și, în ciuda acestor limitări, datele interviurilor sunt extrem de valoroase în furnizarea de informații despre cazuri noi.

Probleme cu numitorii

Mulți factori afectează numitorii utilizați. Dintre acestea, - poate apărea o subcontorizare selectivă a anumitor grupuri din populație. De exemplu, bărbații tineri din grupurile minorităților etnice și imigranții recenti au fost rataţi în multe puncte ale populației. Frecvent, dorim să stabilim dacă un anumit grup are un risc de îmbolnăvire mai mare decât se aștepta, astfel încât măsurile preventive adecvate să poată fi direcționate către acel grup. Prin urmare, suntem interesați de ratele de îmbolnăvire pentru diferite grupuri etnice, mai degrabă decât pentru populație în ansamblu. Cu toate acestea, există diferite moduri de clasificare

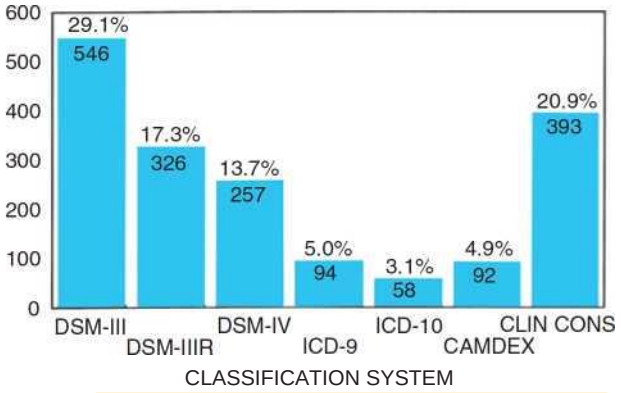


Fig. 3.16 Numărul de persoane cu și prevalența (%) de demență în cohorta Canadian Study of Health and Aging (*n* = 1879) diagnosticate prin diferite sisteme de clasificare. Diferitele abrevieri se referă la manualele de diagnostic utilizate în mod obișnuit pentru afecțiuni medicale. *CAMDEX*, Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination; *CLIN CONS*, Consens clinic; *DSM*, Manualul de diagnostic și statistic al tulburărilor mintale; *ICD*, Clasificarea Internațională a Bolilor. (Date de la Erkinjuntti T, Ostbye T, Steenhuis R, Hachinski V. Efectul diferitelor criterii de diagnostic asupra prevalenței demenței. *N Engl J Med.* 1997;337:1667-1674.)

CASETA 3.2 CATEVA SURSE POSIBILE DE EROARE ÎN SONDAJELE INTERVIURILOR

1. Probleme datorate dificultăților de diagnosticare:
   a. Participantul poate avea boala, dar poate să nu aibă simptome și să nu fie conștient de boală.
   b. Este posibil ca participantul să aibă boala și să fi avut simptome, dar este posibil să nu fi avut asistență medicală și, prin urmare, este posibil să nu cunoască numele bolii.
   c. Participantul poate avea boala și poate să fi beneficiat de asistență medicală, dar este posibil ca diagnosticul să nu fi fost pus sau transmis persoanei sau persoana să fi înțeles greșit.
   d. Este posibil ca participantul să nu-și amintească cu exactitate un episod de boală sau evenimente și expuneri legate de boală.
2. Probleme asociate cu participantul la studiu:
   a. Participantul poate fi implicat într-un litigiu legat de boală și poate alege să nu răspundă sau își poate modifica răspunsul.
   b. Participantul poate fi reticent în a furniza informații corecte dacă are îngrijorări că anumite răspunsuri nu pot fi pe placul intervievatorului sau ar putea provoca un posibil stigmat.
   c. Participantul este prea bolnav pentru a răspunde. Ca rezultat, fie acel participant nu este inclus în studiu, fie un surogat, cum ar fi un membru al familiei sau un prieten, este intervievat. Cu toate acestea, surogații au adesea informații incomplete despre expunerile anterioare ale participantului.
3. Probleme asociate cu intervievatorul:
   a. Participantul poate furniza informațiile, dar intervievatorul poate să nu le înregistreze sau să le înregistreze incorect.
   b. Intervievatorul poate să nu pună întrebarea pe care ar trebui să o pună sau să o pună incorect.
   c. Intervievatorul poate fi părtinitor prin cunoașterea ipotezei testate și poate investiga mai intens într-un grup de participanți decât în altul.

persoane după grup etnic, cum ar fi după limbă, ţara de origine, moştenire sau grup etnic parental. Atunci când studii diferite folosesc definiţii diferite, compararea rezultatelor este dificilă. Ceea ce este cel mai important în orice studiu este ca definiţia de lucru să fie enunţată clar, astfel încât cititorul să poată judeca dacă rezultatele sunt cu adevărat comparabile.

Într-o secţiune anterioară, am afirmat că pentru ca o rată să aibă sens, toată lumea din grupul reprezentat de numitor trebuie să aibă potenţialul de a intra în grupul reprezentat de numărător. Problema nu este una simplă. De exemplu, histerectomia este una dintre cele mai frecvent efectuate proceduri chirurgicale în Statele Unite. Acest lucru ridică o întrebare cu privire la ratele mortalităţii prin cancer de col uterin sau endometrial. Dacă includem femeile care au avut histerectomii în numitor, în mod clar, acestea nu sunt expuse riscului de a dezvolta cancer de col uterin sau endometrial. Fig. 3.17 arată ratele mortalităţii prin cancer de col uterin din Statele Unite; sunt prezentate atât ratele necorectate, cât şi ratele corectate pentru histerectomie. Vedem că ratele corectate sunt mai mari. De ce? Pentru că în ratele corectate femeile care au avut

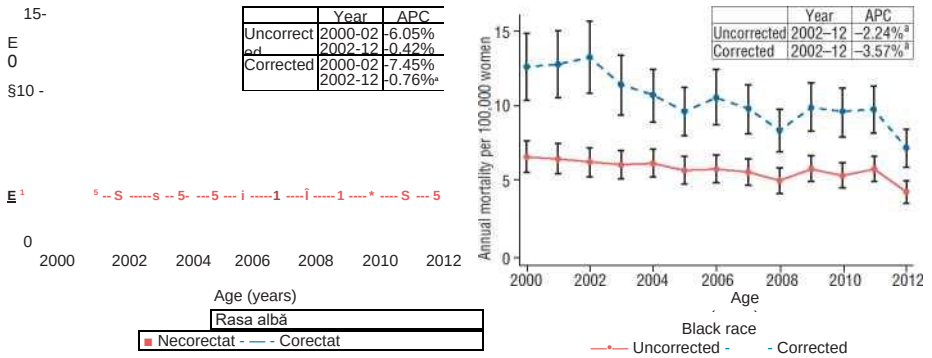


Fig. 3.17 Tendințe ale ratelor de mortalitate prin cancer de col uterin standardizate în funcție de vârstă, necorectate și corectate pentru prevalența histerectomiei, în perioada 2000-2012 pentru (A) femei albe și (B) negre. [a] Valoarea P variației procentuale anuale *(APC)* a fost semnificativă la ***o valoare*** **<** .05. (De la Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Ratele de mortalitate prin cancer de col uterin corectate prin histerectomie relevă o disparitate rasială mai mare în Statele Unite. *Cancer.* 2017;123:1044-1050.)

BOX 3.3 SOME LIMITATIONS OF HOSPITAL DATA

1. Internările în spital sunt selective în raport cu:
   a. Caracteristici personale
   b. Severitatea bolii
   c. Condiții asociate
   d. Politici de admitere
2. Înregistrările spitalului nu sunt concepute pentru cercetare. Acestea pot fi:
   a. Incomplet, ilizibil sau lipsă
   b. Calitatea diagnosticului variabilă
3. Populația (populațiile) expusă riscului (numitorul) nu este (sunt) în general definită

CASETA 3.4 CATEVA NOTE DICTATE DE MEDICI PENTRU INCLUDERE ÎN FIȘA MEDICALĂ A PACIENȚILOR

„Pacientul are doi copii adolescenți, dar nu are alte anomalii.”

„În a doua zi genunchiul a fost mai bine, iar în a treia zi a dispărut complet.”

„Pacientul a fost alert și nu a răspuns.”

„Când a leșinat, ochii i s-au dat peste cap prin cameră.” „Examenul rectal a evidențiat o tiroidă de dimensiune normală.” „Când a fost internat, inima lui s-a oprit rapid și se simțea mai bine.”

histerectomiile sunt îndepărtate de la numitor. În consecință, numitorul devine mai mic și rata crește. Cu toate acestea, în acest caz, tendința de-a lungul timpului nu se schimbă semnificativ indiferent dacă folosim rate corectate sau necorectate.

Probleme cu datele spitalului

Datele din fișele spitalelor (acum adesea fișe medicale electronice) sunt una dintre cele mai importante surse de informații pentru studii epidemiologice. Cu toate acestea, Box 3.3 enumeră unele dintre problemele care apar în utilizarea datelor spitalului în scopuri de cercetare. În primul rând, internările în spital sunt selective. Acestea pot fi selective pe baza caracteristicilor personale, severității bolii, afecțiunilor medicale asociate și politicilor de admitere care variază de la spital la spital. În al doilea rând, înregistrările spitalelor nu sunt concepute pentru cercetare, ci mai degrabă pentru îngrijirea pacientului. Înregistrările pot fi incomplete, ilizibile sau lipsă. Calitatea diagnostică a înregistrărilor spitalelor, medicilor și serviciilor clinice poate diferi. Astfel, dacă vrem să combinăm pacienți din diferite spitale, s-ar putea să avem

probleme de comparabilitate. În al treilea rând, dacă dorim să calculăm ratele, avem o problemă în definirea numitorilor , deoarece majoritatea spitalelor din Statele Unite nu au zone de referinţă definite - adică zone care necesită ca toate persoanele din acele zone care sunt spitalizate să fie internate într-un anumit spital şi ca niciuna din afara zonei de referinţă să nu fie internată în acel spital.

Într-o notă mai uşoară, Caseta 3.4 enumeră câteva note care au fost dictate de medici pentru a fi incluse în fişele medicale ale pacienţilor lor.

RELATIA DINTRE INCIDENTA SI PREVALENTA

Am spus că incidenţa este o măsură a riscului şi că prevalenţa nu este, deoarece nu ţine cont de durata bolii. Cu toate acestea, există o relaţie importantă între incidenţă şi prevalenţă: într-o situaţie de echilibru, în care ratele nu se modifică şi migraţia echivalează cu migraţia, iar când prevalenţa nu este prea mare, se aplică următoarea ecuaţie:

Prevalenţa = Incidenţa X Durata bolii

Acest lucru este demonstrat în următorul exemplu ipotetic. Cu ajutorul radiografiilor toracice, 2.000 de persoane sunt testate pentru TB: 1.000 sunt persoane cu venituri mari din Hitown şi 1.000 sunt persoane cu venituri mai mici din Lotown (Tabelul 3.3). Constatările cu raze X sunt pozitive la 100 dintre locuitorii din Hitown şi la 60 dintre oamenii din Lotown. Prin urmare, putem concluziona că riscul de tuberculoză este mai mare la oamenii din Hitown decât la cei din Lotown? În mod clar, nu putem, deoarece ceea ce măsurăm cu o radiografie toracică este prevalenţa punctuală a bolii - nu ştim de cât timp vreuna dintre persoanele cu raze X pozitive a avut boala (Tabelul 3.4). De fapt, am putea lua în considerare un scenariu ipotetic care ar putea explica prevalenţa mai mare la oamenii din Hitown, care nu are legătură cu un risc mai mare la oamenii din Hitown (Tabelul 3.5). am spus

TABELUL 3.3 Exemplu ipotetic de screening cu raze X toracice: I. Populaţii examinate şi numărul cu raze X pozitive

populaţie screened	cu raze X pozitive
1.000 Hitown	100
1.000 Lotown	60

care prevalenţă = incidenţă X durata. Să presupunem că oamenii din Lotown au un risc (incidenţă) mult mai mare de TBC decât cei din Hitown - 20 de cazuri/an la oamenii din Lotown, comparativ cu 4 cazuri/an la cei din Hitown. Dar dintr-o varietate de motive, cum ar fi accesul mai redus la îngrijiri medicale şi starea nutriţională mai slabă, oamenii din Lotown supravieţuiesc cu boala lor, în medie, doar 3 ani, în timp ce oamenii din Hitown supravieţuiesc, în medie, 25 de ani. Prin urmare, în acest exemplu, există o prevalenţă mai mare la oamenii din Hitown decât la cei din Lotown nu pentru că riscul de îmbolnăvire este mai mare la oamenii Hitown, ci pentru că oamenii afectaţi din Hitown supravieţuiesc mai mult; prevalenţa bolii (incidenţa X durata) este deci mai mare la oamenii din Hitown decât la cei din Lotown.

Fig. 3.18 arată procentul tuturor naşterilor din Noua Zeelandă care au fost extraconjugale din 1962 până

TABELUL 3.4 Exemplu ipotetic de screening cu raze X toracice: II. Prevalenţa punctului

Populaţia ecranată	Nu. Cu raze X pozitive	Prevalenţa punctuală la 1.000 de locuitori
1.000 Hitown	100	100
1.000 Lotown	60	60

TABELUL 3.5 Exemplu ipotetic de screening cu raze X toracice: III. Prevalenţa, Incidenţa şi Durata

Populaţia ecranată	Prevalenţa punctelor la 1.000	Incidenţă (apariţii/an)	Durata (ani)
Hitown	100	4	25
Lotown	60 Prevalenţă = Durată	20 Incidenţa x	3

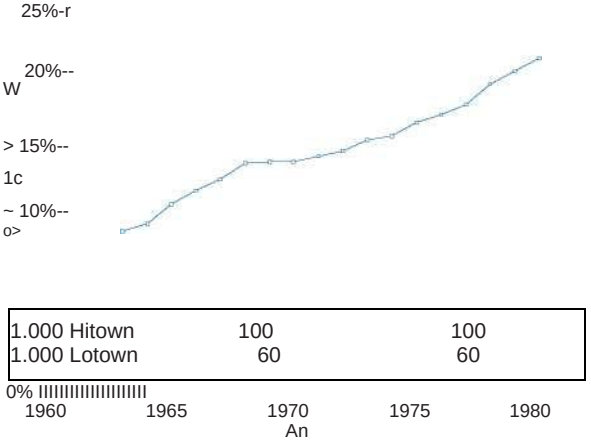


Fig. 3.18 Procentul de naşteri extraconjugale în Noua Zeelandă, 1962-79, pe

baza datelor de la Departamentul de Statistică. (Modificat din Benfield J, Kjellstrom T. Noua Zeelandă naşterile ex-nuptiale şi beneficiile în scopuri domestice într-o perspectivă diferită. *NZ Nurs J.* 1981;74:28-31.)

1979. S-a exprimat multă îngrijorare din cauza creşterii aparente constante a naşterilor extraconjugale. Totuşi, aşa cum se vede în Fig. 3.19 , nu a existat într-adevăr nicio creştere a ratei naşterilor extraconjugale; a avut loc o scădere a naşterilor totale, care a fost explicată în mare parte de o scădere a naşterilor la femeile căsătorite. Prin urmare, naşterile extraconjugale au reprezentat un procent mai mare din toate naşterile, chiar dacă rata naşterilor extraconjugale nu a crescut în perioada de 17 ani.

Acest exemplu face două puncte: în primul rând, o proporţie *nu este* o rată şi vom reveni la acest punct în discuţia noastră despre mortalitate. În al doilea rând, naşterea poate fi privită ca un *eveniment,* la fel cum dezvoltarea bolii este un eveniment şi ratele adecvate pot fi calculate. În discuţiile despre bebeluşii născuţi cu malformaţii, unii preferă să vorbească despre prevalenţa malformaţiilor la naştere mai degrabă decât despre incidenţa malformaţiilor la naştere, deoarece malformaţia era clar prezentă (dar adesea nerecunoscută), chiar înainte de naştere. Mai mult, deoarece o anumită proporţie de cazuri cu malformaţii avortează înainte de naştere, orice estimare a frecvenţei malformaţiilor la naştere este probabil o subestimare semnificativă a incidenţei reale. Prin urmare, termenul „prevalenţă la naştere" este adesea folosit.

Fig. 3.20 arată ratele de incidenţă a cancerului de sân la femei în funcţie de vârstă şi distribuţia cancerului de sân la femei în funcţie de vârstă. Ignoraţi graficul cu bare pentru moment şi luaţi în considerare curba liniilor. Modelul este unul de incidenţă în continuă creştere odată cu vârsta, cu o schimbare a pantei curbei între vârstele 45 şi 50 de ani. Această schimbare este observată în multe ţări. S-a sugerat că ceva se întâmplă aproape de momentul menopauzei şi că cancerul de sân premenopauză şi postmenopauză pot fi boli diferite. Reţineţi că, chiar şi la bătrâneţe, incidenţa sau riscul de cancer de sân continuă să crească.

Acum să ne uităm la diagrama cu bare - distribuţia cazurilor de cancer de sân în funcţie de vârstă. Dacă incidenţa creşte atât de dramatic odată cu vârsta, de ce doar mai puţin de 5% dintre cazuri apar la cea mai în vârstă grupă de vârstă a femeilor? Răspunsul este că sunt foarte puţine femei în viaţă în acea grupă de vârstă, astfel încât, deşi au un risc foarte mare de cancer de sân, grupul este atât de mic încât contribuie doar cu o mică proporţie din numărul total de cazuri de cancer de sân observate la toate vârstele. Faptul că atât de puţine cazuri de cancer de sân sunt observate la grupele de vârstă mai înaintată a contribuit la o impresie publică falsă că riscul de cancer de sân este scăzut la aceste grupuri şi că, prin urmare, mamografia nu este importantă la vârstnici. Aceasta este o percepţie greşită gravă. Necesitatea de a schimba gândirea publicului cu privire la această problemă este o provocare majoră pentru sănătatea publică. Prin urmare, vedem importanţa recunoaşterii distincţiei dintre distribuţia bolii sau proporţia de cazuri şi rata de incidenţă sau riscul bolii.

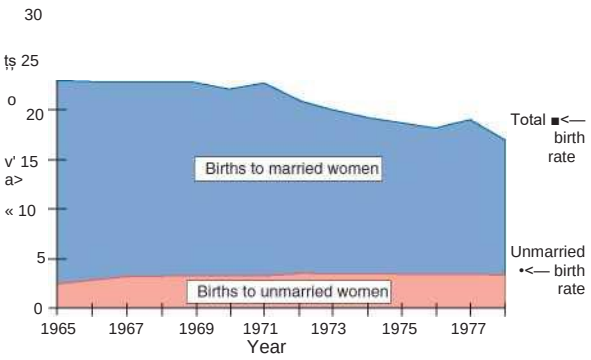


Fig. 3.19 Births to married and unmarried women in New Zealand, 1965-78, based on data from the Department of Statistics. (Modified from Benfield J, Kjellstrom T. New Zealand ex-nuptial births and domestic purposes benefits in a different perspective. *N Z Nurs J.* 1981;74:28-31.)

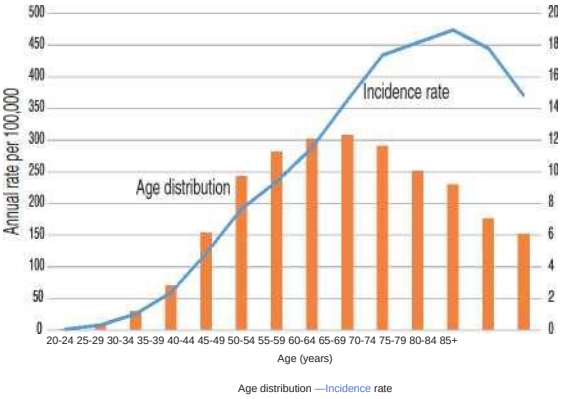

Annual rate per 100,000
Incidence rate
Age distribution
20-24 25-29 30-34 35-39 40-44 45-49 50-54 55-59 60-64 65-69 70-74 75-79 80-84 85+
Age (years)
Age distribution —Incidence rate

Fig. 3.20 Breast cancer incidence rates in white women and di^tiriotUiron of cases by age, 2000-13. (Data from Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program [www.seer.cancer.gov] SEER*Stat Database: Incidence—SEER 18 Regs Research. Courtesy Dr. Louise Brinton and Mr. Jake Thistle.)

Sistemul de informare geografică

O abordare a examinării diferenţelor geografice sau spaţiale în distribuţia cazurilor, indiferent dacă este vorba de incidente sau de prevalenţă, este reprezentarea cazurilor pe o hartă. Cartografierea distribuţiei geografice a cazurilor datează din munca dr. John Snow, un medic englez, în mijlocul focarului de holeră din districtul Soho din Londra, Anglia, în 1854. Fig. 3.21 arată harta pe care Snow a trasat decesele cauzate de holeră şi pompele de apă ale oraşului. Snow a folosit harta pentru a arăta că cazurile de holeră au fost centrate pe o pompă de apă de pe Broad Street, care a fost operată de o companie care a preluat apă dintr-o zonă poluată cu canalizare a râului Tamisa. Când pompa a fost oprită, incidenţa cazurilor de holeră a scăzut brusc, dovedind teoria lui Snow că sursa epidemiei a fost apa contaminată.

Ştiinţa utilizării hărţilor a continuat să evolueze. Sistemul de informaţii geografice (GIS) utilizează o varietate de informaţii despre distribuţia geografică a bolilor şi modul în care aceasta este legată de mediul în care trăiesc oamenii şi, ulterior, identifică *grupuri* de boli.

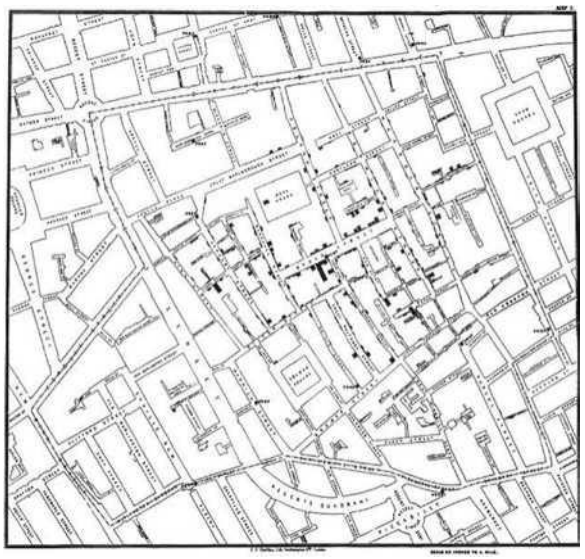


Fig. 3.21 Harta districtului Soho din Londra, Anglia, arătând grupuri de decese cauzate de holeră în jurul pompei Broad Street. (Publicat de CF Cheffins, Lith, Southhampton Buildings, Londra, Anglia, 1854 în Snow J. *On the Mode of Communication of Cholera.* Ed. a doua. New Burlington Street, Londra: John Churchill; 1855. https://en.wikipedia.org/wiki/File:Snow-cholera- harta-1.jpg .)

Acest lucru îi ajută pe factorii de decizie să identifice şi să prioritizeze problemele de sănătate şi alocarea resurselor. Cu toate acestea, multe grupuri aparente se datorează doar întâmplării, iar o provocare epidemiologică importantă este investigarea unor astfel de grupuri de cazuri şi excluderea unei etiologie de mediu pentru ceea ce pare a fi o proximitate mai mare decât se aştepta a cazurilor unei boli în timp şi spaţiu, şi aici intervine rolul metodelor epidemiologice şi statistice spaţiale moderne.

Fig. 3.22 prezintă o hartă a oraşului Baltimore care afişează crimele violente la 100 de rezidenţi (gradient de culoare) per tract de recensământ între 2006 şi 2010 şi numărul de puncte de vânzare de alcool (cercuri). Folosind modelarea geospaţială, cercetătorii au descoperit că numărul crescut de puncte de vânzare de alcool a fost asociat cu creşterea crimelor violente în Baltimore. Astfel de constatări au implicaţii foarte importante în domeniul sănătăţii publice şi al politicilor.

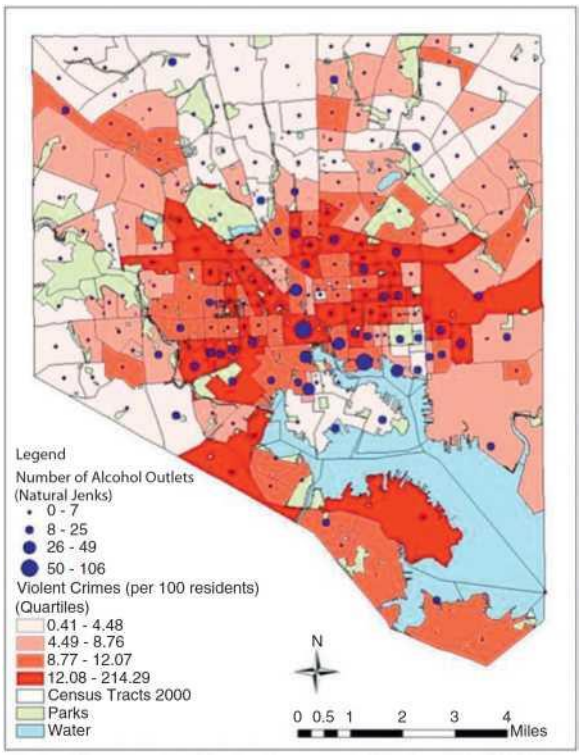


Fig. 3.22 Infracţiuni cu violenţă (la 100 de locuitori) per sector de recensământ, oraşul B^ltirmnre, 2006-10. (Modificat din Jennings JM, Milam AJ, Greiner A, Furr-Holden CD, Curriero FC, Thornton RJ. Punctele de vânzare de alcool din vecinătate şi asocierea cu criminalitatea violentă într-un oraş mid-Atlantic: implicaţiile pentru politica de zonare. *J Urban Health.* 2014;91:62-71.)

Politicile codurilor de zonare ar trebui să ia în considerare modul în care punctele de vânzare de alcool din zonele rezidențiale ar putea avea impact asupra crimelor violente.

Concluzie

În acest capitol, am subliniat rolul important pe care îl joacă epidemiologia în supravegherea bolilor la populațiile umane și importanța supravegherii morbidității pentru planificarea și dezvoltarea serviciilor de sănătate. Acest lucru este o provocare în special în țările în curs de dezvoltare, dintre care multe nu dispun de infrastructura pentru a culege statistici vitale și alte date de rutină privind populațiile mari (reprezentative). Am trecut în revistă diferite abordări de măsurare a morbidității și am văzut că o rată implică specificarea unui numărător, a unui numitor al persoanelor expuse riscului și a timpului - fie explicit, fie implicit. În capitolul următor, ne vom referi la măsurarea mortalității. În În capitolul 5 , vom discuta despre modul în care folosim testele de screening și diagnostic pentru a identifica persoanele care sunt bolnave (care sunt incluse în numărător) și a le distinge de cei din populație care nu sunt bolnavi. În În capitolul 18 , vom discuta cum este utilizată epidemiologia pentru evaluarea programelor de screening.

REFERINȚE

1. Thacker S, Berkelman RL. Supravegherea sănătății publice în Statele Unite. *Epidemiol Rev*. 1988;10:164-190.
2. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Sistemul național de supraveghere a bolilor notificabile (NNDSS). https://wwwn.cdc.gov/nndss/case-definitions.html . Accesat la 1 iunie 2017.
3. Murray CJL, Ortblad KF, Guinovart C, et al. Incidența și mortalitatea globală, regională și națională pentru tuberculoză HIV și malarie în perioada 1990-2013: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2013. *Lancet*. 2014;384(9947):1005-1070.
4. Agenția Internațională pentru Energie Atomică Accidentul de la Fukushima Daiichi; 2015. http://www.pub.iaea.org/books/IAEABooks/10962/ Accidentul-Fukushima-Daiichi . Accesat 15 mai 2017.
5. Bard D, Verger P, Hubert P Cernobîl, 10 ani după: consecințe asupra sănătății. *Epidemiol Rev*. 1997;19:187-204.
6. Erkinjuntti T, 0stbye T, Steenhuis R, et al. Efectul diferitelor criterii de diagnostic asupra prevalenței demenței. *N Engl J Med*. 1997;337:1667-1674.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 3

1 *At an initial examination in Oxford, Massachusetts, migraine headache was found in 5 of 1,000 men aged 30 to 35 years and in 10 of 1,000 women aged 30 to 35years. The inference that women have a two times greater risk of developing migraine headache than do men in this age group is:*

a. Correct
b. Incorrect, because a ratio has been used to compare male and female rates
c. Incorrect, because of failure to recognize the effect of age in the two groups
d. Incorrect, because no data for a comparison or control group are given
e. Incorrect, because of failure to distinguish between incidence and prevalence

Un studiu de prevalență realizat între 1 ianuarie și 31 decembrie 2012, a identificat 1.000 de cazuri de schizofrenie într-un oraș de 2 milioane de persoane. Rata de incidență a schizofreniei la această populație este de 5/100.000 de persoane în fiecare an. Ce procent din cele 1.000 de cazuri au fost nou diagnosticate în 2012? ____

3 *Care dintre următoarele este un avantaj al supravegherii active?*

a. Necesită mai puțin personal de proiect
b. Este relativ ieftin de utilizat
c. Mai precisă datorită raportării reduse povara pentru furnizorii de servicii medicale
d. Se bazează pe diferite definiții ale bolii pentru toate cazurile
e. Sistemele de raportare pot fi dezvoltate rapid

Care ar fi efectul asupra ratelor de incidență specifice vârstei a cancerului uterin dacă femeile cu histerectomii ar fi excluse de la numitorul calculelor, presupunând că există unele femei din fiecare grupă de vârstă care au avut histerectomii?

a. Tarifele ar rămâne aceleași
b. Ratele ar tinde să scadă
c. Ratele ar tinde să crească
d. Ratele ar crește la grupurile mai în vârstă și în grupurile mai tinere
e. Nu se poate stabili dacă tarifele ar crește sau scădea

5 *Un sondaj a fost efectuat în rândul populației adulte nehospitalizate din Statele Unite în perioada 2008-2011. Rezultatele acestui sondaj sunt prezentate mai jos.*

Grupa de vârstă	Persoane cu hipertensiune arterială (%)
18-29 ani	4
30-39 de ani	10
40-49 ani	22
50-59 de ani	43
60-69 ani	54
70 și peste	64

Cercetătorii au afirmat că a existat o creștere legată de vârstă a riscului de hipertensiune la această populație. Tu conclude that the researchers' interpretation:

a. Is correct
b. Is incorrect because it was not based on rates
c. Is incorrect because incidence rates do not describe risk
d. Is incorrect because prevalence is used
e. Is incorrect because the calculations are not age-adjusted

Întrebările 6 și 7 folosesc informațiile de mai jos:
Populația orașului Atlantis la 30 martie 2012 **=** 183.000
Numărul de noi cazuri active de TB apărute între 1 ianuarie și 30 iunie 2012 **=** 26
Nr cazuri active de TBC conform registrului orasului la 30 iunie 2012 **=** 264

6 *Rata de incidență a cazurilor active de TB pentru perioada de 6 luni a fost:*

a. 7 la 100.000 de locuitori
b. 14 la 100.000 de locuitori
c. 26 la 100.000 de locuitori
d. 28 la 100.000 de locuitori
e. 130 la 100.000 de locuitori

7 *Rata de prevalență a tuberculozei active la 30 iunie 2012 a fost:*

a. 14 la 100.000 de locuitori
b. 130 la 100.000 de locuitori
c. 144 la 100.000 de locuitori
d. 264 la 100.000 de locuitori
e. Nici una dintre cele de mai sus

8 *Boala X are o durată de 15 ani și o incidență scăzută (5 la 100.000 persoane-ani). Boala Y are o durată de 5 ani și o incidență redusă (5 la 100.000 persoane-ani). Comparând boala X cu Y în aceeași populație, ne-am aștepta ca boala X să aibă:*

a. Rată de vindecare mai bună
b. Prevalență mai scăzută
c. Prevalență mai mare
d. Incidență mai mare
e. Durată medie mai scurtă

9 *The following health statistics are available on the Internet for country Z about two disease outcomes. Disease A has an annual incidence of225 per 100,000 population and an annual mortality rate of 150 per 100,000. Disease B has an annual incidence of 500 per 100,000 population and the same annual mortality rate as disease A. Neither disease A or B has a cure. What would you conclude regarding the burden of these diseases in country Z?*

a. The proportionate mortality is higher for disease A than disease B
b. The case fatality ratio is higher for disease B than disease A
c. Disease A has a higher prevalence than disease B
d. Disease B has a higher prevalence than disease A
e. Years of potential life lost (YPLL) is greater for disease B than disease A

10 *Infecţia cu virusul Chikungunya a fost introdusă recent în Republica Dominicană. În primul an după introducere, virusul a infectat un total de 251.880 de persoane în Republica Dominicană, care are o populaţie de 10,4 milioane de oameni. Infecţia cu virusul chikungunya este rareori fatală. Care dintre următoarele este corectă?*

a. The incidence of chikungunya infection is 251,880 per year
b. The prevalence of chikungunya infections is 251,880
c. The mortality rate of chikungunya is 24.2 per 1,000 person
d. The 1-year cumulative incidence of chikungunya is 24.2 per 1,000 persons
e. The cumulative survival from chikungunya infections is 24.2 per 1,000 persons

Apariția bolii: II. Mortalitatea și alte măsuri ale impactului bolii

Nu mori din nastere, nici din viata, nici din batranete. Mori din cauza ceva. ... Nu există nici o moarte naturală: Nimic din ceea ce i se întâmplă unui om nu este vreodată natural, deoarece prezența lui pune lumea în discuție. Toți oamenii trebuie să moară: dar pentru fiecare om moartea lui este un accident și, chiar dacă el știe și consimte, o încălcare nejustificată.

— Simone de Beauvoir, scriind despre moartea mamei sale, în *A Very Easy Death* '

Obiectivele de învățare

- Pentru a compara diferite măsuri ale mortalității, inclusiv ratele mortalității, fatalitatea cazurilor, mortalitatea proporțională și anii de viață potențiali pierduți.
- Pentru a arăta când mortalitatea poate aproxima riscul de îmbolnăvire.
- Pentru a introduce probleme care apar în compararea mortalității la două sau mai multe populații.
- Pentru a defini, calcula și interpreta ratele mortalității directe și indirecte ajustate în funcție de vârstă.
- Pentru a introduce alte măsuri de impact asupra bolii.

^M ortalitatea este de mare interes din mai multe motive. În primul rând, moartea este experiența supremă pe care fiecare ființă umană este destinată să o aibă. Moartea este în mod clar de o importanță extraordinară pentru fiecare persoană, inclusiv întrebări despre când și cum va avea loc moartea și dacă există vreo modalitate de a o amâna. Din punctul de vedere al studierii apariției bolii, exprimarea mortalității în termeni cantitativi poate indica diferențe în riscul de a muri din cauza unei boli între persoane din diferite zone geografice și subgrupuri ale populației. Ratele de mortalitate pot servi ca măsurători ale severității bolii și ne pot ajuta să stabilim dacă tratamentul pentru o boală a devenit mai eficient în timp. În plus, având în vedere problema care apare adesea în identificarea de noi cazuri de boală, ratele mortalității pot servi drept surogate pentru ratele de incidență atunci când boala studiată este una severă și letală. Acest capitol va aborda expresia cantitativă a mortalității și utilizarea acestor măsuri în studiile epidemiologice.

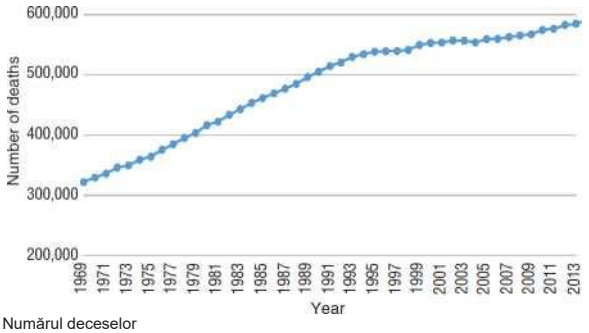
Măsuri ale mortalității

Fig. 4.1 arată numărul de decese prin cancer din 1969 până în 2014 în Statele Unite. În mod clar, *numărul* absolut de oameni care mor din cauza cancerului se vede în creștere semnificativă până în anul 2014, dar din acest grafic nu putem spune că riscul *de* a muri din cauza cancerului este în creștere, deoarece singurele date pe care le avem în acest grafic sunt numărul de decese (numeratorii); nu avem numitori (populații cu risc). Dacă, de exemplu, și dimensiunea populației din SUA crește în același ritm, riscul de a muri din cauza cancerului nu se schimbă.

Din acest motiv, dacă dorim să abordăm riscul de a muri, trebuie să ne ocupăm de rate. Fig. 4.2 arată ratele mortalității pentru mai multe tipuri de cancer la bărbați din 1930 până în 2014. Cea mai dramatică creștere este a deceselor cauzate de cancer pulmonar. Această creștere este în mod clar de proporții epidemice și, în mod tragic, cancerul pulmonar este o cauză de deces care poate fi prevenită. Din fericire, de la mijlocul anilor 1990, mortalitatea prin cancer pulmonar a scăzut, paralel cu scăderile anterioare ale ratelor de fumat în rândul bărbaților. Alte tipuri de cancer sunt, de asemenea, de interes. Mortalitatea ajustată în funcție de vârstă din cauza cancerului de prostată a atins, de asemenea, un vârf la mijlocul anilor 1990 și a scăzut de atunci. Cancerele de colon și rect au scăzut de-a lungul multor ani. Rata deceselor din cauza cancerului de stomac a scăzut dramatic din 1930, deși explicația precisă nu este cunoscută. S-a sugerat că declinul poate fi rezultatul disponibilității crescute de refrigerare, care a scăzut nevoia

de a fuma alimente şi, prin urmare, a scăzut expunerea umană la agenţii cancerigeni produşi în procesul de fumat. O altă cauză posibilă este îmbunătăţirea igienei, care poate să fi redus incidenţa infecţiilor *cu Helicobacter pylori* care au fost implicate în etiologia (sau cauza) cancerului de stomac.

Fig. 4.3 prezintă o prezentare similară a mortalităţii prin cancer la femei pentru perioada 1930-2014.



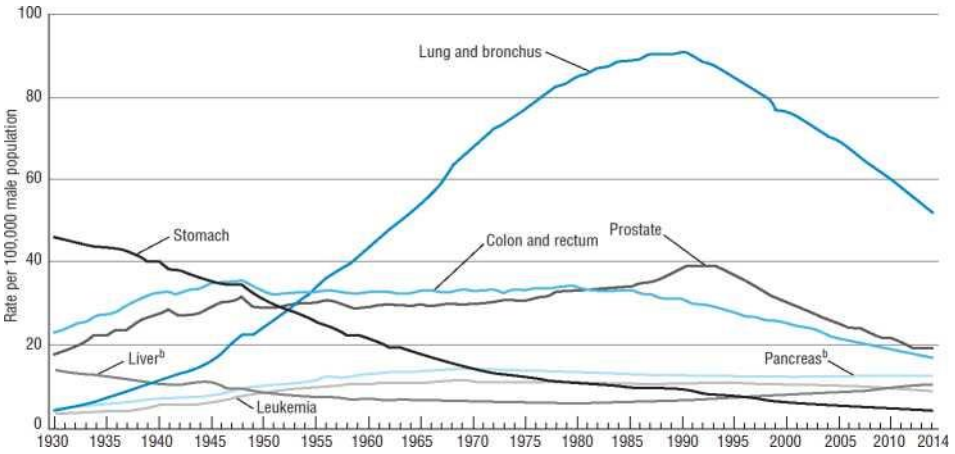
Numărul deceselor

Fig. 4.1 Tendința numărului observat de decese prin cancer pentru bărbați și femei în Statele Unite 1969-2014. (Date de la Weir HK, Anderson RN, Coleman King SM, et al. Boli de inimă și decese prin cancer — tendințe și proiecții în Statele Unite, 1969-2020. *Prev Chronic Dis.* 2016;13:160211.)

Mortalitatea prin cancer de sân a rămas în esenţă la acelaşi nivel timp de mulţi ani, dar a scăzut de la începutul anilor 1990 până în 2014. Ar fi de dorit să se studieze modificările incidenţei cancerului de sân. Un astfel de studiu este totuşi dificil, deoarece cu campanii agresive de educaţie publică care încurajează femeile să facă mamografii şi să efectueze autoexaminarea sânilor, multe cancere de sân pot fi detectate astăzi în stadii mult mai timpurii, care ar fi fost nedetectate cu ani în urmă. Cu toate acestea, dovezile disponibile sugerează că incidenţa reală a cancerului de sân la femei ar putea fi crescut de mulţi ani, dar apoi a scăzut din 2001 până în 2014.

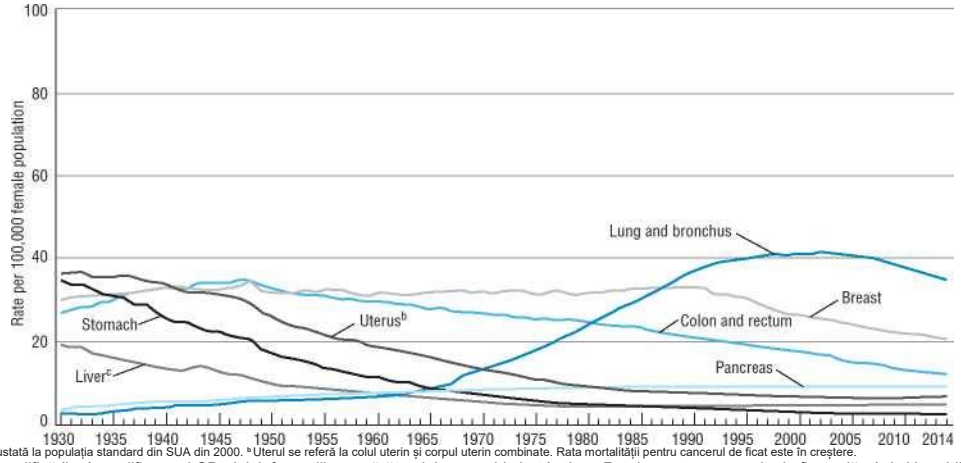
Mortalitatea prin cancer uterin a scăzut, probabil din cauza detectării şi diagnosticării mai devreme. Mortalitatea prin cancer pulmonar la femei a crescut, iar cancerul pulmonar a depăşit cancerul de sân ca cauză de deces la femei. Cancerul pulmonar este aproape complet prevenibil, fiind în mare parte din cauza unui obicei de viaţă, fumatul, care a fost adoptat voluntar de multe femei; astăzi este principala cauză de deces prin cancer la femeile din Statele Unite.

Ne-ar putea interesa în special mortalitatea în funcţie de vârstă. Fig. 4.4 arată ratele mortalităţii prin cancer şi



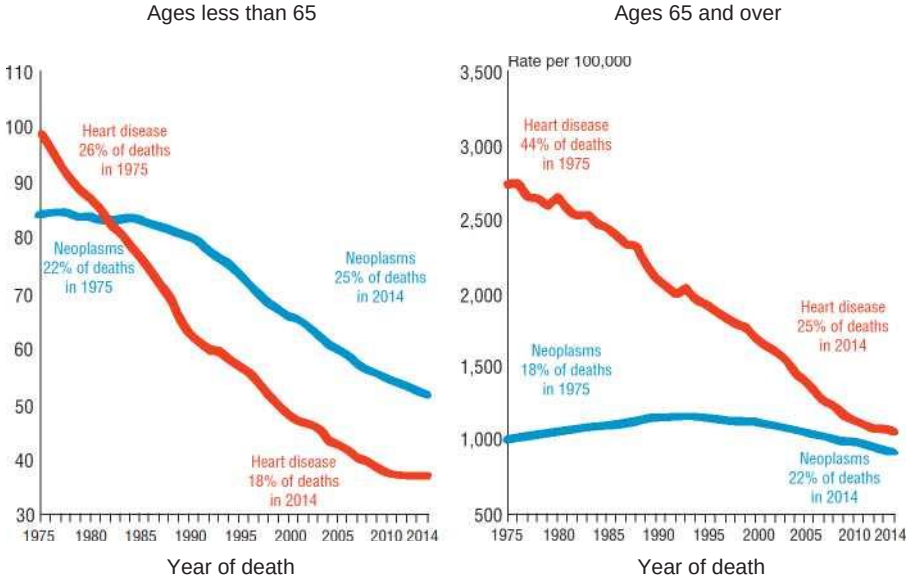
[a]La 100.000, vârsta ajustată la populația standard din SUA din 2000. [b]Ratele de mortalitate pentru ficatul pancreatic și cancerele sunt în creștere.
Notă: Din cauza modificărilor în codificarea ICD, informațiile numărătorului s-au schimbat în timp. Ratele pentru cancerele de ficat, plămâni și bronhii, uter, colon și rect sunt afectate de aceste modificări de codare.
©2017, Societatea Americană de Cancer, Inc., Cercetare de supraveghere

Fig. 4.2 Rata mortalității cauzate de cancer la bărbați, Statele Unite, 1930-2014 (ajustată în funcție de vârstă la populația standard din SUA din 2000). *ICD,* Clasificarea Internațională a Bolilor. (Din American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2017. Pe baza volumelor de mortalitate din SUA din 1930 până în 1959, date privind mortalitatea din SUA, 1960 până în 2014. Centrul Național pentru Statistică în Sănătate, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor.)



[a] La 100.000, vârsta ajustată la populația standard din SUA din 2000. [b] Uterul se referă la colul uterin și corpul uterin combinate. Rata mortalității pentru cancerul de ficat este în creștere.
Notă: Din cauza modificărilor în codificarea I CD-ului, informațiile numărătorului s-au schimbat în timp. Ratele pentru cancerele de ficat, plămâni și bronhii, uter, colon și rect sunt afectate de aceste modificări de codare.
©2017, Societatea Americană de Cancer, Inc., Cercetare de supraveghere

Fig. 4.3 Rata mortalității cauzate de cancer pentru femei, Statele Unite, 1930-2014 (ajustată în funcție de vârstă la populația standard din SUA din 2000). *ICD,* Clasificarea Internațională a Bolilor. (Din American Cancer Society, Cancer Facts & Figures 2017. Bazat pe US Mortality Vol. 1930 to 1959, US Mortality Data, 1960 to 2007. National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention.)



Rates are per 100,000 and age-adjusted to the 2000 US standard population (19 age groups - Census P25-1103).

Fig. 4.4 Death rates from cancer and heart disease for ages younger than 65 and 65 or older (age-adjustedtothe 2000 US standard population). (From Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. *SEER Cancer Statistics Review, 1975—2014.* Bethesda, MD: National Cancer Institute; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/, based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER website, April 2017. Using data from US Mortality Files, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention.)

de boli de inima pentru persoanele sub 65 de ani şi pentru cei de 65 de ani sau peste. Cancerul este principala cauză de deces la bărbaţi şi femei sub 65 de ani, dar peste 65 de ani, bolile de inimă depăşesc în mod clar cancerul ca cauză de deces.

Fig. 4.5 prezintă cauzele de deces la nivel mondial pentru copiii mai mici de 5 ani în 2015. Principalele cauze de deces în rândul copiilor sub 5 ani în 2015 au fost complicaţiile la naşterea prematură, pneumonia, complicaţiile legate de intrapartum, diareea şi anomaliile congenitale. Decesele neonatale au reprezentat 45% din decesele sub 5 ani în 2015. Bolile infecţioase au reprezentat peste jumătate din cele 5,9 milioane de decese ale copiilor sub 5 ani, cele mai mari procente fiind cauzate de pneumonie, diaree şi malarie.

RATE DE MORTALITATE

Cum este exprimată mortalitatea în termeni cantitativi? Să examinăm câteva tipuri de rate de mortalitate. Prima este rata anuală a mortalităţii, sau rata mortalităţii, din toate cauzele:

Rata anuală de mortalitate pentru toate cauzele (la 100.000 de locuitori) **=**
Nr total. de decese din toate cauzele într-un an
---------- x 100.000 Nr.
de persoane **în** populaţie la jumătatea anului

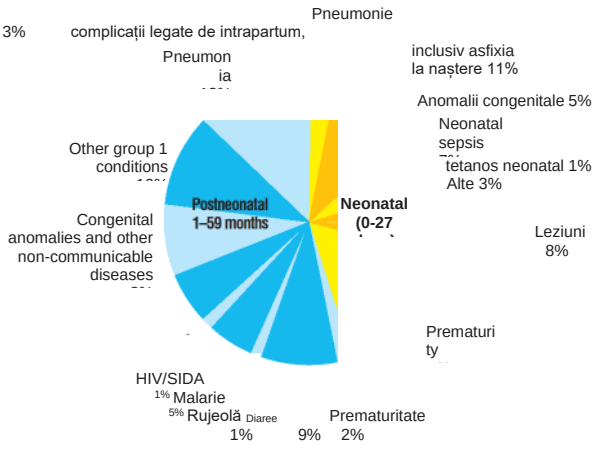


Fig. 4.5 Cauze majore de deces la copiii sub 5 ani în 2015. *SIDA*, Sindromul imunodeficienţei dobândite; *HIV*, *virusul* imunodeficienţei umane . (De la Organizaţia Mondială a Sănătăţii. *MCEE Methods and Data Sources for Child Causes of Death 2000-2015. Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2016.1.)*

Reţineţi că, deoarece populaţia se modifică în timp, numărul de persoane din populaţie la mijlocul anului este, în general, utilizat ca o aproximare a populaţiei medii.

Aceleaşi principii menţionate în discuţia despre morbiditate se aplică şi mortalităţii; pentru ca o rată a mortalităţii să aibă sens, oricine din grupul reprezentat de numitor trebuie să aibă potenţialul de a intra în grupul reprezentat de numărător.

S-ar putea să nu fim întotdeauna interesaţi de o rată pentru întreaga populaţie; poate ne interesează doar o anumită grupă de vârstă, bărbaţi sau femei, sau un grup etnic. Astfel, dacă ne interesează mortalitatea la copiii mai mici de 10 ani, putem calcula o rată special pentru grupul respectiv:

Rata anuală de mortalitate din toate cauzele pentru copiii cu vârsta sub 10 ani (la 1.000 de locuitori) =

Nr. decese din toate cauzele în 1 an la copii sub 10 ani * **Nr** . a copiilor din populaţia cu vârsta mai mică de 10 ani **la** mijlocul anului

În impunerea unei restricţii privind vârsta, de exemplu, aceeaşi restricţie trebuie să se aplice *atât* numărătorului, cât şi numitorului, astfel încât fiecare persoană din grupul numitorului va fi expusă riscului de a intra în grupul numărătorului. Când o astfel de restricţie este aplicată unei rate, se numeşte o *rată specifică*. Prin urmare, rata de mai sus este o *rată a mortalităţii specifică vârstei.*

Am putea, de asemenea, să impunem o restricţie asupra unei rate prin specificarea unui diagnostic şi, astfel, să limităm rata la decesele cauzate de o anumită boală, adică o *rată specifică bolii* sau unei *cauze specifice* . De exemplu, dacă suntem interesaţi de mortalitatea cauzată de cancer pulmonar, am calcula-o în felul următor:

Rata anuală de mortalitate prin cancer pulmonar (la 1.000 de locuitori) **=**
Nr. decese prin cancer pulmonar într-un an
---------- *1* ----------x 1.000 Nr.
persoane din **populaţie** la mijlocul anului

De asemenea, putem pune restricţii asupra mai multor caracteristici simultan, de exemplu, vârsta şi cauza decesului, după cum urmează:

Rata anuală de mortalitate prin leucemie la copii < 10 ani (la 1.000 de locuitori) =

. decese prin leucemie în 1 **an** la copiii cu vârsta < 10 ani
x 1.000
Nr. de copii din populație **cu** vârsta < 10 ani la mijlocul anului

Timpul trebuie de asemenea specificat în orice rată a mortalității. Mortalitatea poate fi calculată pe o perioadă de 1 an, 5 ani sau mai mult. Perioada selectată este arbitrară, dar trebuie specificată cu precizie

CAZ-FATALITATE

Trebuie să facem distincția între o *rată a mortalității* și *o fatalitate de caz* . Letalitatea de caz se calculează după cum urmează:

Letalitate de caz (%) =

Număr de persoane care decedează într-o anumită **perioadă** de timp după debutul sau diagnosticul bolii *
Nr. indivizi **cu** boala specificată

Cu alte cuvinte, ce procent din persoanele *care au o anumită boală* mor într-un anumit timp după ce boala lor a fost diagnosticată? În mod ideal, am dori să folosim data debutului bolii ca început al perioadei de timp specificate în numărător. Cu toate acestea, data debutului bolii este adesea greu de standardizat, deoarece multe boli se dezvoltă insidios (fără simptome) pe o perioadă lungă de timp. Ca rezultat, în multe boli cronice, poate fi dificil să se determine cu exactitate când a început procesul bolii. De exemplu, mulți pacienți cu artrită nu își pot aminti când au început durerile articulare. Prin urmare, în practică, folosim adesea data diagnosticului ca măsură surogat pentru data debutului bolii, deoarece data exactă a diagnosticului poate fi în general documentată din fișele medicale disponibile. Dacă informațiile urmează să fie obținute de la respondenți, este de remarcat faptul că, dacă boala în cauză este una gravă, data la care a fost pus diagnosticul ar fi putut foarte bine să fi fost o dată care a schimbat viața pacientului și să nu fie ușor de uitat.

Care este diferența dintre mortalitatea de caz și rata mortalității? Într-o rată a mortalității, numitorul reprezintă întreaga populație cu risc de a muri din cauza bolii, incluzând atât cei care au boala, cât și cei care nu au boala (dar care sunt *expuși riscului* de a dezvolta boala). În caz de fatalitate, însă, numitorul este limitat la cei care *au deja boala.* Astfel, fatalitatea de caz este o măsură a *severității* bolii. Poate fi folosit și pentru a măsura orice beneficii ale unei noi terapii; pe măsură ce terapia se îmbunătățește, este de așteptat ca mortalitatea de caz să scadă.

Numărătorul mortalității de caz ar trebui, în mod ideal, să fie limitat la decesele *cauzate de acea boală.* Cu toate acestea, nu este întotdeauna ușor să distingem între decesele cauzate de acea boală și decesele din alte cauze. De exemplu, o persoană alcoolică poate muri într-un accident de mașină; cu toate acestea, decesul poate fi sau nu legat de consumul de alcool.

Să ne uităm la un exemplu ipotetic pentru a clarifica diferența dintre mortalitate și fatalitate de caz (caseta 4.1).

Să presupunem că într-o populație de 100.000 de persoane, 20 au boala X. Într-un an, 18 persoane mor din cauza acestei boli. Mortalitatea este foarte scăzută (0,018%) deoarece boala este rară; cu toate acestea, odată ce o persoană are boala, șansele de a muri sunt mari (90%).

MORTALITATE PROPORȚIONATĂ

O altă măsură a mortalității este mortalitatea proporțională, care nu este o rată. Mortalitatea proporțională din cauza bolilor cardiovasculare în Statele Unite în 2015 este definită după cum urmează:

Mortalitatea proporțională din cauza bolilor cardiovasculare în SUA în 2015 (%) =

Nr de decese din cauza bolilor cardiovasculare în **SUA** în 2015

Total decese în SUA în 2015 **x** 100

Cu alte cuvinte, dintre toate decesele din Statele Unite, ce *proporție* a fost cauzată de bolile cardiovasculare?

CASETA 4.1 COMPARAȚIA RATELOR DE MORTALITATE CU LETALITATEA CAZULUI ÎN ACELAȘI AN

Să presupunem o populație de 100.000 de oameni, dintre care 20 sunt bolnavi de boala X, iar într-un an, 18 din 20

Caz-letalitatea din boală *X* =

die from disease X
Mortality rate from disea 18 / 10 = 0.00018, or
X= 18 / 0 = 0.9, or 90%

Fig. 4.6 arată mortalitatea proporţională din cauza bolilor de inimă pe grupe de vârstă. În fiecare grupă de vârstă, bara completă reprezintă toate decesele (100%), iar decesele cauzate de boli de inimă sunt indicate prin porţiunea albastru închis. Vedem că *proporţia* deceselor cauzate de boli de inimă creşte odată cu vârsta. Cu toate acestea, acest lucru nu ne spune că şi *riscul* de deces din cauza bolilor de inimă este în creştere. Acest lucru este demonstrat în următoarele exemple.

Tabelul 4.1 prezintă toate decesele şi decesele cauzate de boli de inimă în două comunităţi, A şi B. Mortalitatea de orice cauză în comunitatea A este de două ori mai mare decât în comunitatea B. Când ne uităm la mortalitatea proporţională, constatăm că 10% dintre decesele din comunitatea A şi 20% din decesele din comunitatea B se datorează bolilor de inimă. Ne spune asta că riscul de a muri din cauza bolilor de inimă este de două ori mai mare în comunitatea B decât în comunitatea A? Răspunsul este nu. Când se calculează ratele mortalităţii prin boli de inimă pentru cele două comunităţi (10% din 30/1.000 şi 20% din 15/1.000), constatăm că ratele mortalităţii sunt identice.

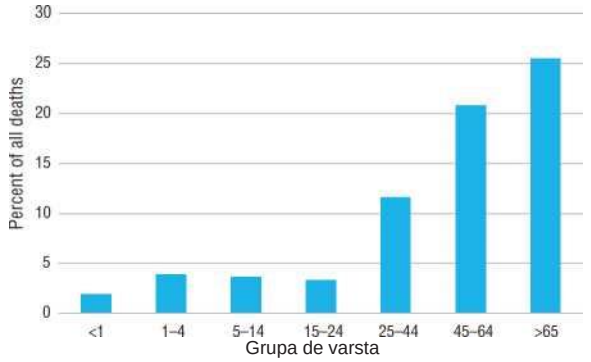


Fig. 4.6 Decesele cauzate de boli de inimă ca procent din decesele din toate cauzele, pe grupe de vârstă, Statele Unite, 2014. (Din Centrul Național pentru Statistică în Sănătate [NCHS]. *Date din Health, Statele Unite, 2015, With Special Feature on Racial and Ethnic Health Disparities.* Hyattsville, MD: NCHS; 2016).

Dacă observăm o schimbare a mortalității proporționale de la o anumită boală de-a lungul timpului, schimbarea se poate datora nu modificărilor mortalității cauzate de acea boală, ci modificărilor mortalității unei alte boli. Să luăm în considerare un exemplu ipotetic: în Tabelul 4.2 , vedem ratele mortalității din cauza bolilor de inimă, cancer și alte cauze într-o populație într-o perioadă timpurie și o perioadă ulterioară. Mai întâi, comparați ratele mortalității în cele două perioade de timp: mortalitatea prin boli de inimă s-a dublat în timp (de la 40/1.000 la 80/1.000), dar ratele mortalității prin cancer și din toate celelalte cauze (20/1.000) nu s-au modificat. Totuși, dacă examinăm acum mortalitatea proporțională din fiecare cauză, vedem că mortalitatea proporțională prin cancer și din alte cauze a scăzut în populație, dar numai pentru că mortalitatea proporțională prin boli de inimă a crescut. Astfel, dacă proporția unui segment din „plăcinta" mortalității crește, va exista neapărat o scădere a proporției unui alt segment (Fig. 4.7). O altă vedere a acestui lucru este văzută în Fig. 4.8 .

TABELUL 4.1 Comparația ratei mortalității și a mortalității proporționale: I. Decese din cauza bolilor de inimă în două comunități

	Comunitatea A	Comunitatea B
Rata mortalității din toate cauze	30/1.000	15/1.000
Mortalitate proporțională din boli de inima	10%	20%
Rata mortalității de la boli de inima	3/1.000	3/1.000

TABLE 4.2 Hypothetical Example of Mortality Rates and Proportionate Mortality in Two Periods

	EARLY PERIOD		LATER PERIOD	
Cause of Death	Mortality Rate	Proportionate Mortality	Mortality Rate	Proportionate Mortality
Heart disease	40/1,000	50%	80/1,000	66.7%
Cancer	20/1,000	25%	20/1,000	16.7%
All other causes	20/1,000	25%	20/1,000	16.7%
All deaths	80/1,000	100%	120/1,000	100.0%

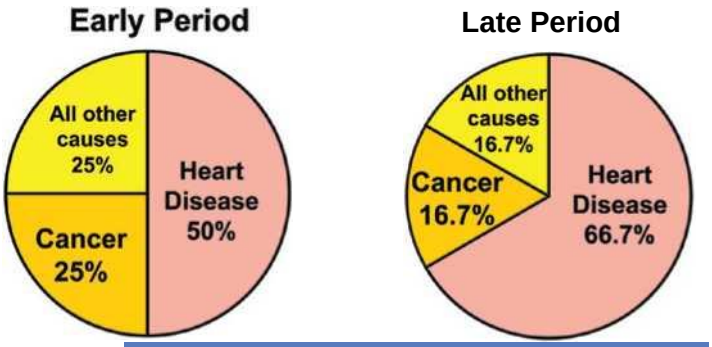
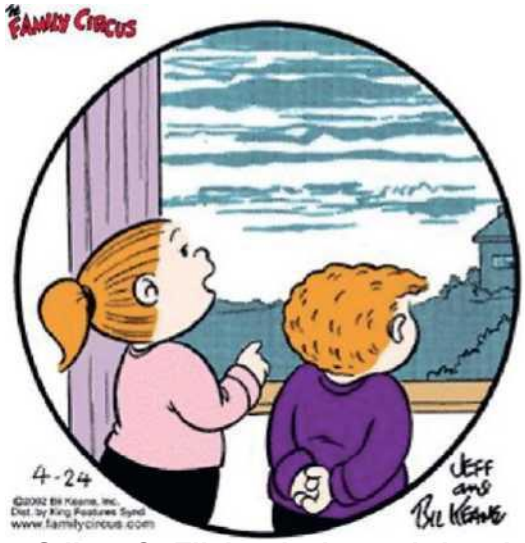


Fig. 4.7 Hypothetical example of proportionate mortality: changes in proportionate mortality from heart disease, cancer, and other causes from the early period to the late period.

TABELUL 4.3 **Comparația ratei mortalității și a mortalității proporționale: II. Decese din cauza bolilor de inimă în două comunități**

	Comunitatea A	Comunitatea B
Rata mortalității din toate cauze	20/1.000	10/1.000
Mortalitate proporțională din boli de inima	30%	30%
Rata mortalității de la boli de inima	6/1.000	3/1.000



„Știi ce? Zilele devin mai lungi în același timp, nopțile se scurtează.”

Fig. 4.8 Înțelegerea mortalității proporționale. (Family Circus © 2002 Bill Keane, Inc. Distribuit de King Features Syndicate, Inc.)

După cum se vede în exemplul din Tabelul 4.3 , dacă ratele mortalității pentru toate cauzele diferă, ratele mortalității specifice cauzei pot diferi semnificativ, chiar și atunci când mortalitatea proporțională este aceeași. Astfel, aceste exemple arată că, deși mortalitatea proporțională ne poate oferi o privire rapidă asupra cauzelor majore de deces, nu ne poate spune riscul de a muri din cauza unei boli. Pentru asta avem nevoie de o rată a mortalității.

ANI DE VIAȚĂ POTENTIAL PIERDUTĂ

În ultimii ani, un alt indice de mortalitate, ani de viață potențial pierduți (YPLL), a fost din ce în ce mai utilizat pentru stabilirea priorităților de sănătate. YPLL este o măsură a mortalității premature sau a morții premature. YPLL recunoaște că decesul care apare la o persoană la o vârstă mai mică implică în mod clar o pierdere mai mare a anilor productivi viitori decât moartea care apare la o vârstă mai înaintată. În acest calcul sunt implicați doi pași: în primul pas, pentru fiecare cauză, vârsta la deces a fiecărei persoane decedate este scăzută dintr-o vârstă predeterminată (sau „medie”) la deces. În Statele Unite, această vârstă „standard” predeterminată este de obicei de 75 de ani. Astfel, un sugar care moare la vârsta de 1 an a pierdut 74 de ani de viață (75 la 1), dar o persoană care moare la 50 de ani a pierdut 25 de ani (75 la 50). Astfel, cu cât vârsta la care apare moartea este mai mică, cu atât se pierd mai mulți ani de viață potențială. În a doua etapă, „anii de viață potențial pierduți” pentru fiecare individ sunt apoi adunați împreună pentru a obține YPLL total pentru cauza specifică a decesului. Când priviți rapoartele care utilizează YPLL, este important să rețineți ce ipoteze a făcut autorul, inclusiv ce vârstă standard predeterminată a fost selectată.

Fig. 4.9 arată YPLL în Statele Unite înainte de vârsta de 75 de ani în 2015. Bara de sus arată totalul

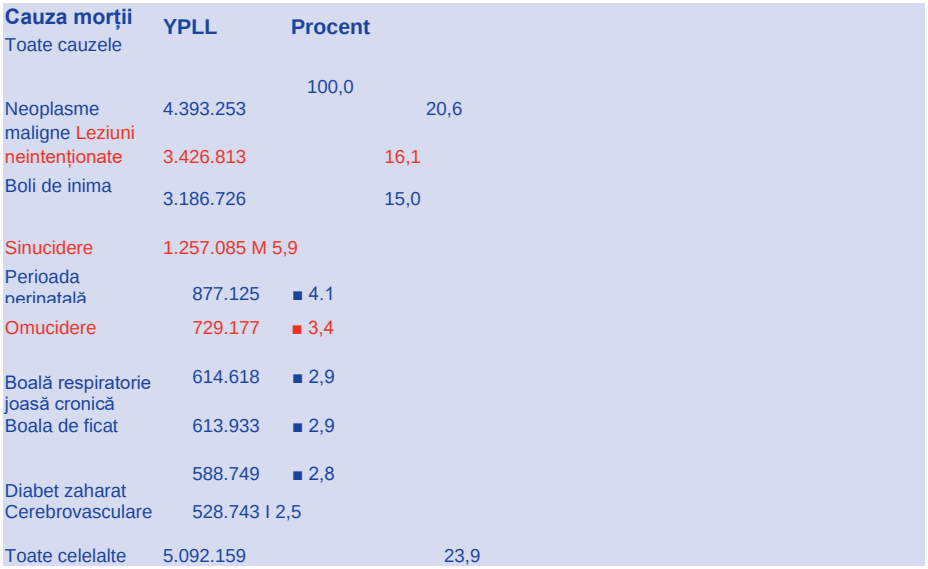
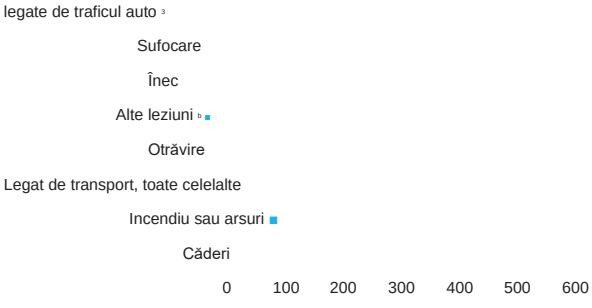


Fig. 4.9 Ani de viață potențială pierduți *(YPLL)* înainte de vârsta de 75 de ani, toate rasele, ambele sexe, toate decesele, Statele Unite, 2015. Barele roșii reprezintă cauzele de deces care nu sunt legate de boli. (Modificat din Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. Rapoartele Ani de viață potențială pierdută [YPLL], 1999-2015. https://webappa.cdc.gov/sasweb/ncipc/ypll10.html . Accesat la 6 iunie 2017.)

YPLL din toate cauzele (100%), iar barele de mai jos arată YPLL individual din fiecare cauză principală de deces, cu procentul de YPLL din toate cauzele pentru care reprezintă. Vedem că cea mai mare sursă unică de YPLL au fost neoplasmele maligne, care, în același an, a fost a doua cauză de deces după rata de mortalitate (vezi Fig. 1.2 și Tabelul 1.1). În 2015, clasamentul rănilor neintenționate în funcție de rata mortalității a fost al patrulea, în timp ce clasamentul lor de YPLL a fost al doilea. Această discrepanță rezultă din faptul că rănirea este principala cauză de deces până la vârsta de 34 de ani și, prin urmare, reprezintă o mare parte a YPLL.

Fig. 4.10 prezintă YPLL de la leziuni neintenționate înainte de vârsta de 75 de ani în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 0 și 19 ani. Vedem că YPLL din accidente de vehicule cu motor reprezintă peste jumătate din YPLL din acest grup. Astfel, dacă dorim să avem un impact asupra YPLL la copii și adulți tineri, ar trebui să abordăm această cauză specifică a vătămărilor legate de autovehicule.

Tabelul 4.4 arată un clasament al cauzelor de deces în Statele Unite pentru 2014 de către YPLL, împreună cu ratele de mortalitate ajustate în funcție de vârstă. După mortalitate specifică cauzei , sinuciderea ocupă locul al șaptelea, dar de



[a] Clasificat în funcție de persoană rănită și include ocupant la traficul de vehicule cu motor, motociclist, pedalist, pieton, ocupant sau călăreț al altor moduri de transport într-un accident de circulație cu autovehicule și accidente de circulație cu motor pentru care persoana rănită nu este specificată.

[b] Tăiată sau perforată, vătămare neintenționată legată de armă de foc, vătămare cauzată de mașini, vătămare din cauze naturale și de mediu, suprasolicitare, lovire de sau împotriva unui obiect și altele specificate și nespecificate.

Fig. 4.10 Ani anualizați ai vieții potențiale pierduți *(YPLL)* la 100.000 de persoane cu vârsta cuprinsă între 0 și 19 ani din cauza rănilor neintenționate, Statele Unite, 2000-09. (Modificat din Centers for Disease Control and Prevention. Ani de viață potențială pierduți din cauza rănilor neintenționate în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 0 și 19 ani—Statele Unite, 2000-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:830-833. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6141a2 .htm . Accesat la 6 iunie 2017.)

YPLL, sa clasat pe locul patru. Acest lucru reflectă faptul că o mare parte a deceselor legate de sinucidere apar la tineri.

YPLL poate ajuta la trei funcţii importante de sănătate publică: stabilirea priorităţilor de cercetare şi resurse,

TABELUL 4.4 YPLL estimat înainte de vârsta de 75 de ani și ratele de mortalitate ajustate în funcție de vârstă la 100.000 de persoane, în funcție de cauza decesului, Statele Unite, 2014

Boala	Rata de deces ajustată în funcție de	YPLL în 2014
Boli de inima	167	3.130.959
Cancer	161,2	4.416.968
Respiratorii inferioare cronice boli	40,5	596.470
Accidente neintenționate leziuni	40,5	3.146.798
Diabet zaharat	20.9	562.659
Gripa și pneumonia	15.1	293.372
Sinucidere	13	1.206.515
Septicemie	12.2	263.766
Boala cronică a ficatului și ciroză	12	581.980
Hipertensiune arterială	9.5	130.533

YPLL, Ani de viață potențială pierduți.
Date de la Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Decese: date finale pentru anul 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016; 65(4):1-122.

supravegherea tendinţelor temporale în ceea ce priveşte - mortalitatea prematură şi evaluarea eficacităţii intervenţiilor programului. [2]

DE CE SA UIT-I LA MORTALITATE?

Mortalitatea este în mod clar un indice al severităţii unei boli atât din punct de vedere clinic, cât şi din punct de vedere al sănătăţii publice, dar mortalitatea poate fi folosită şi ca indice al riscului de îmbolnăvire, aşa cum se arată în Figurile. 4.2 şi 4.3 . În general, datele de mortalitate sunt mai uşor de obţinut decât datele de incidenţă pentru o anumită boală şi, prin urmare, poate fi mai fezabil să se utilizeze datele despre mortalitate ca indicator intermediar al incidenţei. Cu toate acestea, atunci când o boală este uşoară şi nu este fatală, mortalitatea poate să nu fie un indice bun de incidenţă. O rată a mortalităţii este o bună reflectare a ratei de incidenţă în două condiţii: în primul rând, când rata de letalitate este mare (ca în cazul rabiei netratate) şi în al doilea rând, când durata bolii (supravieţuirea) este scurtă. În aceste condiţii, mortalitatea este o măsură bună a incidenţei şi, prin urmare, o măsură a riscului de îmbolnăvire. De exemplu, cancerul pancreasului este o boală extrem de letală: moartea apare în general în câteva luni de la diagnosticare, iar supravieţuirea pe termen lung este rară. Astfel, din păcate, mortalitatea prin cancer pancreatic este un bun surogat pentru incidenţa bolii.

Fig. 4.11 arată tendinţele mortalităţii în Statele Unite

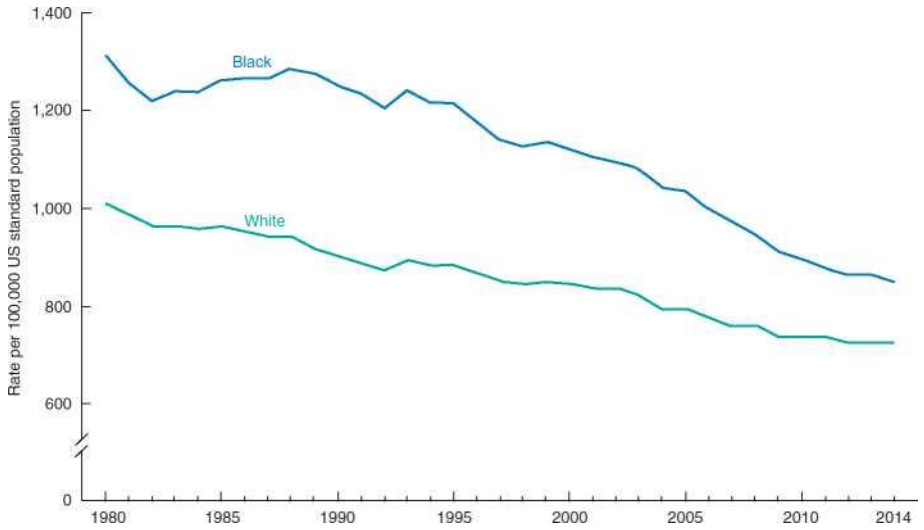


Fig. 4.11 Age-adjusted death rates, by race: United States, 1980-2014. (From Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65:1-122.)

din 1980 până în 2014 în funcţie de rasă. Este evident că ratele de mortalitate pentru persoanele albe şi negre au

scăzut, dar totuşi există o disparitate clară între cele două rase, aşa cum arată decalajul consistent dintre cele două curbe. Fig. 4.12 prezintă tendinţele mortalităţii în Statele Unite din 1955 până în 2014, în funcţie de sex şi grup de vârstă. În ambele panouri pentru bărbaţi şi femei, putem observa că există o scădere constantă a ratei mortalităţii de-a lungul anilor, în special în grupele de vârstă sub 14 ani. Acest lucru ar putea fi atribuit acoperirii pe scară largă a vaccinărilor pentru copilărie. Pe de altă parte, scăderea a fost modestă la grupele de vârstă 45 - 64 de ani datorită îmbunătăţirilor în depistarea precoce a bolilor cardiovasculare şi a cancerului şi a noilor tratamente eficiente în evoluţie. Dacă ne uităm la panoul din stânga pentru bărbaţi, vedem o creştere a ratei mortalităţii pentru grupele de vârstă 25-44 de ani în anii 1980, urmată de o scădere bruscă la începutul anilor 1990. Acest lucru poate fi explicat prin boala care a apărut atunci cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) şi urmată de terapia antiretrovială foarte activă recent introdusă, precum şi de schimbările stilului de viaţă rezultate din educaţia pentru sănătatea publică.

O comparaţie a mortalităţii şi incidenţei este văzută în Fig. 4.13 şi 4.14 . Fig. 4.13 prezintă ratele de cancer de sân pe an în ţările europene selectate din 1975 până în 2010. În această perioadă, ratele standardizate pe vârstă la 100.000 au crescut în toate ţările prezentate în figură. Această creştere a fost atribuită detectării precoce şi modalităţilor de diagnostic îmbunătăţite. După cum se vede în Fig. 4.14 , cu toate acestea, ratele mortalităţii cauzate de cancerul de sân în ţările selectate au scăzut considerabil în anii 1990 încoace, probabil ca urmare a depistarii mai devreme şi a intervenţiei medicale şi chirurgicale din ce în ce mai prompte.

Fig. 4.15 prezintă date recente cu privire la tendinţele temporale ale incidenţei şi mortalităţii prin cancer de sân la femeile de culoare şi femeile albe din Statele Unite. Comparaţi tendinţele de timp în ceea ce priveşte incidenţa şi mortalitatea. Ce ne spun aceste curbe despre noile cazuri de cancer de sân de-a lungul timpului şi despre supravieţuirea din cancerul de sân? Comparaţi experienţele femeilor de culoare şi ale femeilor albe în ceea ce priveşte atât incidenţa, cât şi mortalitatea. Cum putem

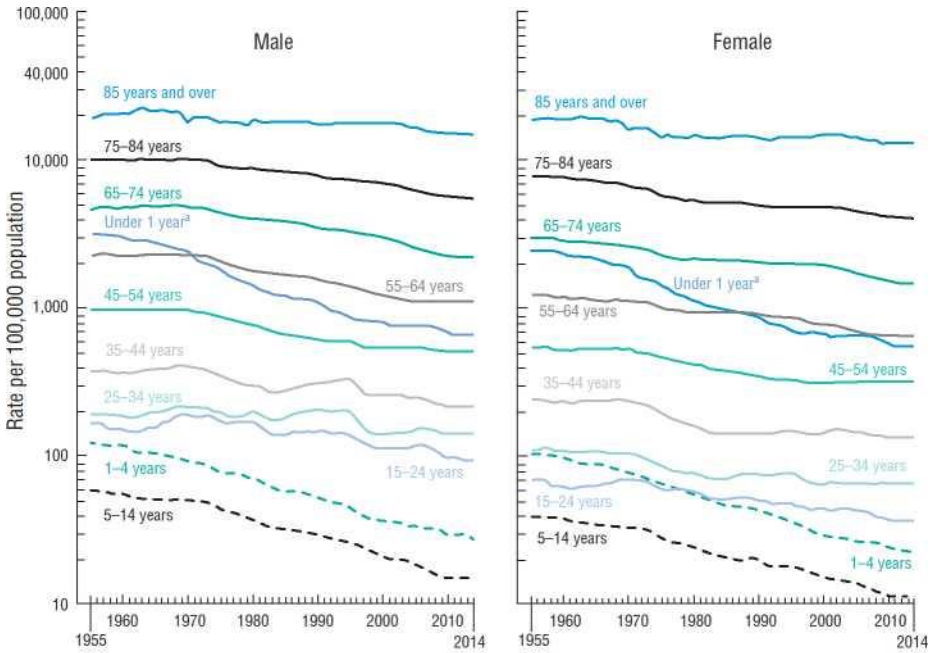
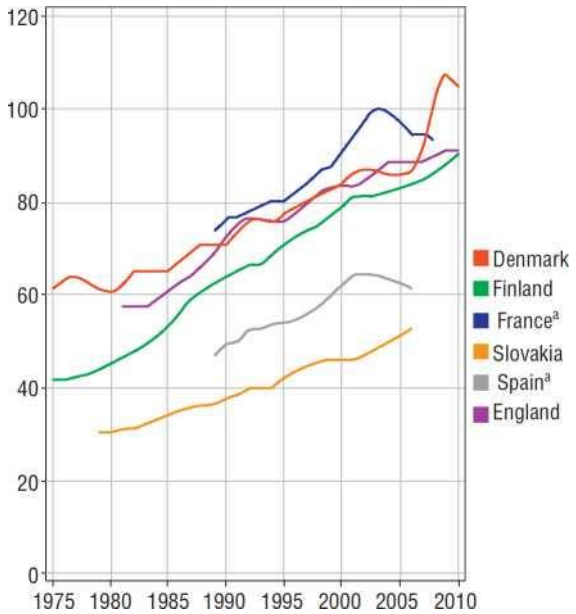


Fig. 4.12 Death rates, by age and sex: United States, 1955-2014. (From Kochanek KD, Murphy SL, Xu J, Tejada-Vera B. Deaths: final data for 2014. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65:1-122.)

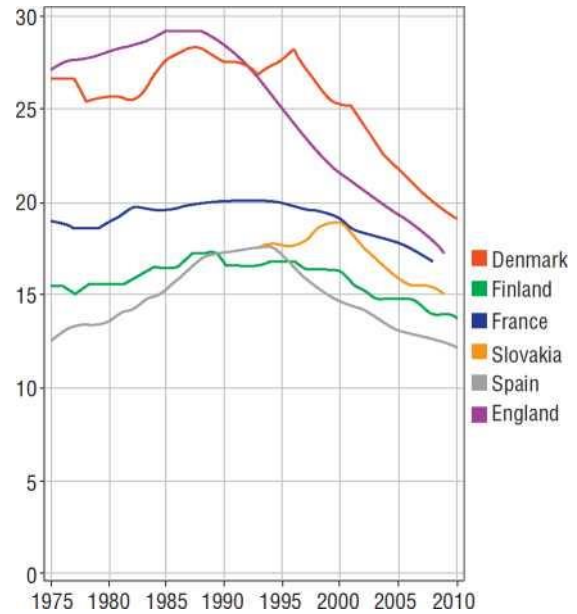
descrie diferențele și care ar putea fi unele dintre posibilele explicații?



[a] Date regionale.

NORDCAN (www.ancr.nu)
ECO (eco.iarc.fr)
Anglia: www.ons.gov.uk

Fig. 4.13 Tendințe în incidența cancerului de sân la femei în țări selectate: rata standardizată de vârstă (W) la 100.000 în țări europene selectate, 1975-2010. (De la Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului, GLOBOCAN; 2012. http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new .asp . Accesat la 7 iunie 2017.)



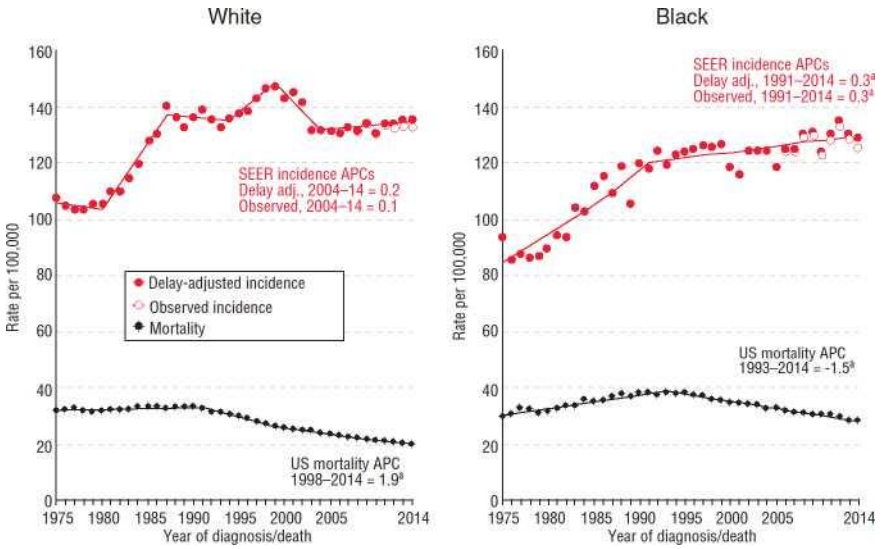
OMS (www.who.int/healthinfo/en/)

Fig. 4.14 Tendințe ale mortalității prin cancer de sân feminin în țări selectate: rata standardizată pe vârstă la 100.000 în țări europene selectate, 1975-2010. (De la Agenția Internațională de Cercetare a Cancerului, GLOBOCAN; 2012. http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new .asp . Accesat la 7 iunie 2017.)

Un ultim exemplu se referă la rapoartele din ultimii ani conform cărora incidența cancerului tiroidian în Statele Unite a crescut. Una dintre cele două explicații posibile este probabilă. Prima explicație este că aceste rapoarte reflectă o creștere reală a incidenței care a rezultat din creșterea prevalenței factorilor de risc pentru boală. A doua explicație este că creșterea incidenței raportate este doar o creștere a incidenței *aparente* . Nu reflectă o creștere reală a cazurilor noi, ci mai degrabă o creștere a depistarii și diagnosticării precoce a cazurilor subclinice, deoarece noile metode de diagnostic ne permit să identificăm cancerele tiroidiene mici și asimptomatice care nu au putut fi detectate anterior.

Pentru a face distincția între aceste două explicații posibile, Lim și colab. [3] a studiat modificările incidenței și mortalității cauzate de cancerul tiroidian în Statele Unite din 1974 până în 2013. Fig. 4.16 arată că în perioada studiului, *rata de incidență* (panoul A) a cancerului tiroidian s-a mai mult decât dublu, dar în aceeași perioadă, *mortalitatea* (panoul B) din cancerul tiroidian a rămas practic neschimbată.

Cancerul tiroidian este caracterizat de diferite tipuri histologice, așa cum se observă în Fig. 4.17 ; la o extremă, carcinomul papilar are cel mai bun prognostic, iar la extrema opusă, tipurile slab diferențiate – medular și anaplazic – sunt în general cele mai agresive cu prognostic cel mai prost. Autorii au descoperit că creșterea incidenței cancerului tiroidian s-a datorat aproape în întregime unei creșteri a incidenței cancerului papilar (Fig. 4.18). În cadrul cancerelor papilare, cea mai mare parte a creșterii acestei incidențe a fost reprezentată de tumorile de cea mai mică dimensiune (Fig. 4.19). Astfel, autorii au descoperit că 87% din creșterea incidenței cancerului tiroidian pe o perioadă de 30 de ani a fost explicată de o creștere a cancerelor papilare de cea mai mică dimensiune, tumori care au cel mai bun prognostic. Un număr de mai devreme



Rates are age-adjusted to the 2000 US standard population (19 age groups - Census P25-1103). Regression lines and APCs are calculated using the Joinpoint Regression Program Version 4.4, January 2017, National Cancer Institute. The APC is the annual percentage change for the regression line segments. The APC shown on the graph is for the most recent trend. [a]The APC is significantly different from zero *(P* <.05).

Fig. 4.15 Breast cancer incidence and mortality: white women versus black women. *APC*, Annual percentage change; *SEER*, Surveillance, Epidemiology, and End Results. (From SEER Cancer Statistics Review; 1975-2014. National Cancer Institute, Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/browse_csr.php?sectionSEL=4&pageSEL=sect_04_zfig.01.html. Accessed June 7, 2017.)

studiile au arătat o prevalență ridicată a cancerelor papilare mici, asimptomatice, nerecunoscute anterior la autopsie. Dacă incidența crescută s-a datorat disponibilității unor metode de diagnostic mai rafinate, ne-am aștepta să vedem o creștere a incidenței tumorilor mici, ceea ce este exact ceea ce au descoperit autorii în studiul lor.

PROBLEME CU DATELE DE MORTALITATE

Majoritatea informațiilor noastre despre decese provin din certificatele de deces. Un certificat de deces este afișat în Fig. 4.20 . Prin acord internațional, decesele sunt codificate în funcție de *cauza subiacentă.* Cauza de bază a morții este definită ca „boala sau vătămarea care a inițiat șirul de evenimente morbide care au condus direct sau indirect la deces sau circumstanțele accidentului sau violenței care au produs vătămarea mortală” [4]. Astfel, certificatul de deces din care Fig. 4.21 este luată ar fi codificată ca deces din cauza bolii cardiace ischemice cronice, cauza de bază, care se găsește întotdeauna pe linia cea mai de jos folosită în partea I a articolului 32 din certificat. Prin urmare, cauza principală a decesului „exclude informațiile referitoare la cauza imediată a decesului, cauzele contributive și acele cauze care intervin între cauzele subiacente și imediate ale morții”. [5] După cum au subliniat Savage și colegii de muncă, [6] contribuția totală a unei anumite cauze de deces poate să nu fie reflectată în datele despre mortalitate, așa cum sunt raportate în general; acest lucru se poate aplica într-o măsură mai mare în unele boli decât în altele.

Țările și regiunile variază foarte mult în ceea ce privește calitatea datelor furnizate pe certificatele lor de deces. Studiile de valabilitate a certificatelor de deces comparativ cu înregistrările spitalicești și ale autopsiilor găsesc în general o valabilitate mai mare pentru anumite boli, cum ar fi cancerele, decât pentru altele.

Decesele sunt codificate în conformitate cu Clasificarea Internațională a Bolilor (ICD), aflată acum la a 10-a revizuire . Deoarece categoriile de codificare și reglementările se modifică de la o revizuire la alta, orice studiu al tendințelor temporale ale mortalității care se întinde pe mai multe revizuiri trebuie să examineze posibilitatea ca modificările observate să se datoreze în întregime sau parțial modificărilor din ICD. În 1949, ratele mortalității cauzate de diabet au arătat o scădere dramatică

atât la bărbaţi, cât şi la femei (Fig. 4.22). Cu toate acestea, orice

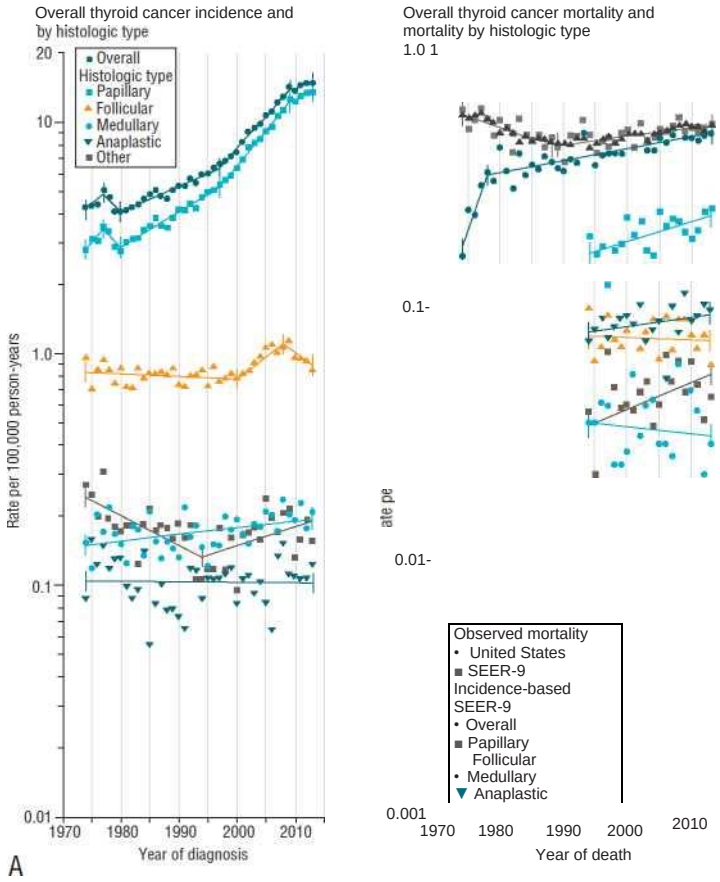


Fig. 4.16 Thyroid cancer incidence (A) and mortality (B), 1974-2013. *SEER*, Surveillance, Epidemiology, and End Results. (From Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317:1338-1348.)

Fig. 4.17 Tipuri histologice de cancer tiroidian și prognosticul acestora.

euforia pe care ar fi putut-o provoca aceste date a fost de scurtă durată; analiza acestei scăderi a indicat că a avut loc într-un moment al schimbării de la cea de-a şaptea revizuire la cea de-a opta a ICD. Înainte de 1949, politica era ca orice certificat de deces care includea menţionarea diabetului oriunde să fie codificat ca deces din cauza diabetului. După 1949, doar certificatele de deces pe care cauza principală a decesului era listată ca diabet au fost codificate ca deces din cauza diabetului. Prin urmare, declinul observat în fig. 4.22 a fost un artefact al schimbării codării. Ori de câte ori vedem o tendinţă în timp de creştere sau scădere a mortalităţii, prima întrebare pe care trebuie să o punem este: „Este real?" Mai exact, când ne uităm la tendinţele mortalităţii de-a lungul timpului, trebuie să ne întrebăm dacă au avut loc modificări în modul în care au fost codificate certificatele de deces în perioada examinată şi dacă aceste modificări ar fi putut contribui la schimbările observate în mortalitate în aceeaşi perioadă.

Modificările în definiţia bolii pot avea, de asemenea, un efect semnificativ asupra numărului de cazuri de boală care sunt raportate sau care sunt ulterior clasificate ca întrunind criteriile de diagnostic pentru

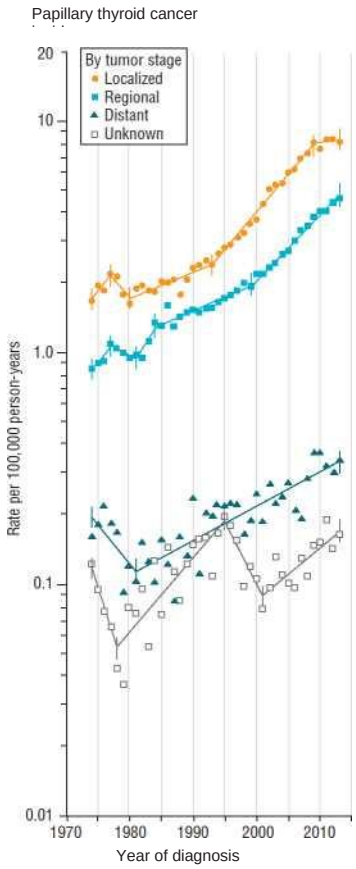


Fig. 4.18 Trends in incidence of thyroid cancer by tumor stage (1974-2013) in the United States. (From Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317:1338-1348.)

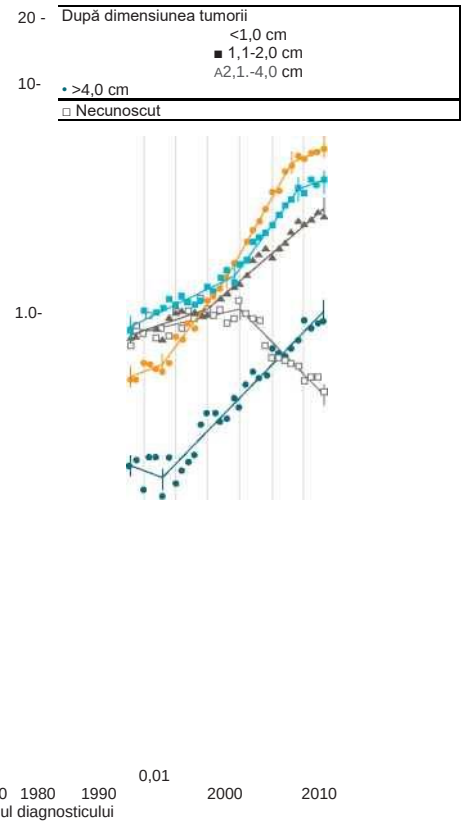


Fig. 4.19 Tendințe în incidența tumorilor papilare ale tiroidei, după mărime, Statele Unite, 1983-2013. (Din Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317:1338-1348.)

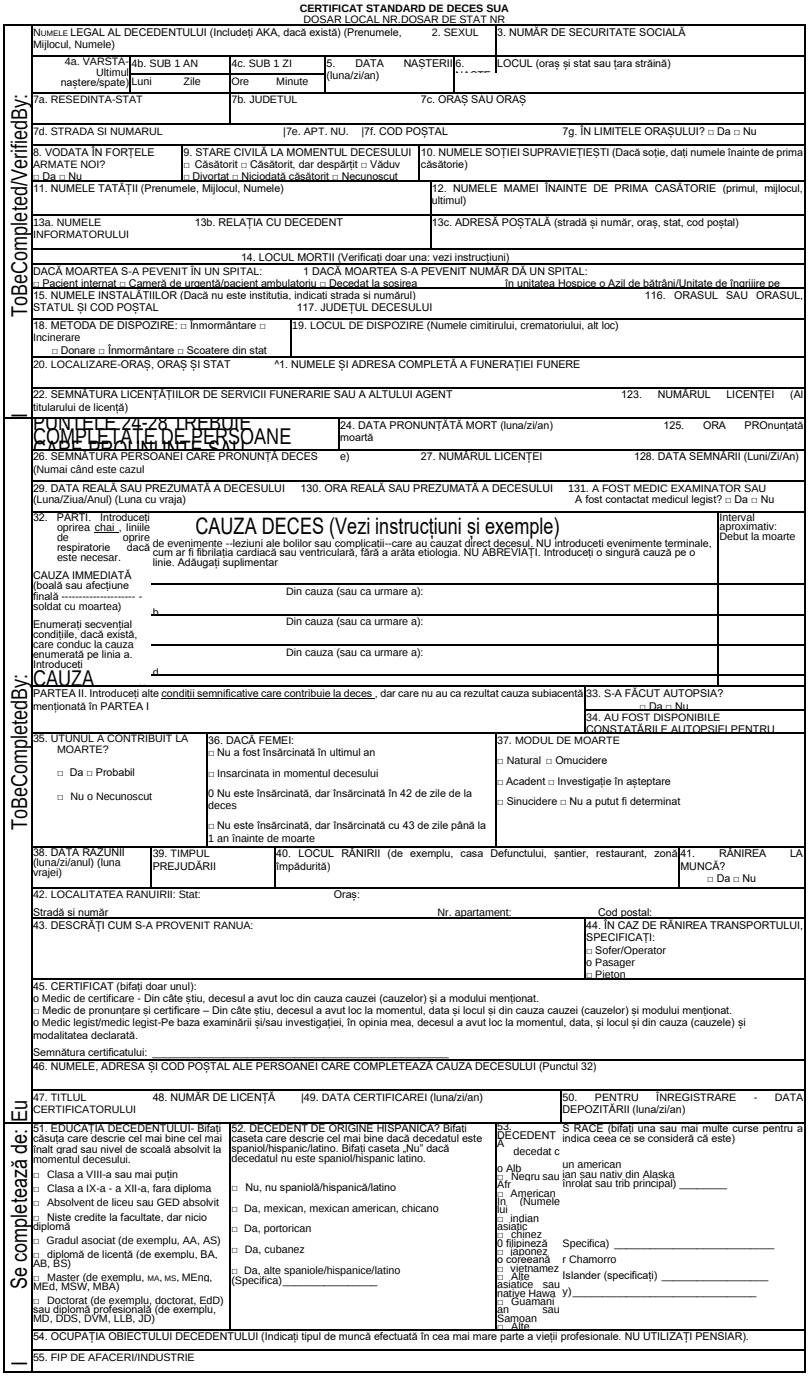
boala. La începutul anului 1993, a fost introdusă o nouă definiție a sindromului de imunodeficiență dobândită (SIDA); așa cum se arată în Fig. 4.23 , această modificare a dus la o creștere rapidă a numărului de cazuri raportate. Odată cu noua definiție, chiar și după vârful inițial, numărul cazurilor raportate a rămas mai mare decât fusese timp de câțiva ani.

În discutarea morbidității în În capitolul 3 , am spus că toată lumea din grupul reprezentat prin numitor trebuie să fie expusă riscului de a intra în grupul reprezentat de numărător și ne-am uitat la ratele de incidență a cancerului de col uterin ca exemplu. Același principiu privind numărătorul și numitorul se aplică ratelor de mortalitate. Fig. 4.24 prezintă un set similar de observații pentru ratele mortalității din cancerul de col uterin. Încă o dată, corectând

CASETA 4.2 UNELE CAUZE ALE DECESULUI CARE AU FOST RAPORTATE PE CERTIFICATELE DE DECES LA ÎNCEPUTUL ANILOR 1900

„A murit brusc, fără ajutorul unui medic" „O mamă a murit în copilărie"
„Decedatul nu fusese niciodată grav bolnav" „A murit brusc, nimic grav"
„M-am culcat bine, dar m-am trezit mort"

căci histerectomia reduce numărul de femei la numitor și astfel crește rata mortalității. Într-un mod mai ușor, Caseta 4.2 enumeră unele cauze de deces care au fost enumerate pe certificatele de deces la începutul secolului al XX-lea.



CERTIFICAT STANDARD DE DECES SUA

DOSAR LOCAL NR.DOSAR DE STAT NR

ToBeCompleted/VerifiedBy:

NUMELE LEGAL AL DECEDENTULUI (Includeți AKA, dacă există) (Prenumele, Mijlocul, Numele) | 2. SEXUL | 3. NUMĂR DE SECURITATE SOCIALĂ

4a. VARSTA-Ultimul nașterе/spate) | 4b. SUB 1 AN Luni Zile | 4c. SUB 1 ZI Ore Minute | 5. DATA NAȘTERII (luna/zi/an) | 6. LOCUL (oraș și stat sau țara străină)

7a. RESEDINTA-STAT | 7b. JUDETUL | 7c. ORAȘ SAU ORAȘ

7d. STRADA SI NUMARUL | 7e. APT. NU. | 7f. COD POȘTAL | 7g. ÎN LIMITELE ORAȘULUI? □ Da □ Nu

8. VODATA ÎN FORȚELE ARMATE NOI? □ Da □ Nu | 9. STARE CIVILĂ LA MOMENTUL DECESULUI □ Căsătorit □ Căsătorit, dar despărțit □ Văduv □ Divorțat □ Niciodată căsătorit □ Necunoscut | 10. NUMELE SOȚIEI SUPRAVIEȚUITOARE (Dacă soție, dați numele înainte de prima căsătorie)

11. NUMELE TATĂȚII (Prenumele, Mijlocul, Numele) | 12. NUMELE MAMEI ÎNAINTE DE PRIMA CASĂTORIE (primul, mijlocul, ultimul)

13a. NUMELE INFORMATORULUI | 13b. RELAȚIA CU DECEDENT | 13c. ADRESĂ POȘTALĂ (stradă și număr, oraș, stat, cod poștal)

14. LOCUL MORȚII (Verificați doar una: vezi instrucțiuni)

DACĂ MOARTEA S-A PEVENIT ÎN UN SPITAL: 1 DACĂ MOARTEA S-A PEVENIT NUMĂR DĂ UN SPITAL:
□ Pacient internat □ Cameră de urgență/pacient ambulatoriu □ Decedat la sosirea | În unitatea Hospice o Azil de bătrâni/Unitate de îngrijire pe

15. NUMELE INSTALĂTIILOR (Dacă nu este institutia, indicati strada si numărul) STATUL ȘI COD POȘTAL | 116. ORASUL SAU ORASUL. 117. JUDEȚUL DECESULUI

18. METODA DE DISPOZIRE: □ Înmormântare □ Incinerare □ Donare □ Înmormântare □ Scoatere din stat | 19. LOCUL DE DISPOZIRE (Numele cimitirului, crematoriului, alt loc)

20. LOCALIZARE-ORAȘ, ORAȘ ȘI STAT | ^1. NUMELE ȘI ADRESA COMPLETĂ A FUNERAȚIEI FUNERE

22. SEMNĂTURA LICENȚĂȚIILOR DE SERVICII FUNERARIE SAU A ALTULUI AGENT | 123. NUMĂRUL LICENȚEI (Al titularului de licență)

I

FUNELE 24-28 TREBUIE COMPLETATE DE PERSOANE CARE PRIVIM MATE SAU

24. DATA PRONUNȚĂTĂ MORT (luna/zi/an) moartă | 125. ORA PROnunțată

26. SEMNĂTURA PERSOANEI CARE PRONUNȚĂ DECES (Numai când este cazul | e) | 27. NUMĂRUL LICENȚEI | 128. DATA SEMNĂRII (Luni/Zi/An)

29. DATA REALĂ SAU PREZUMATĂ A DECESULUI (Luna/Ziua/Anul) (Luna cu vraja) | 130. ORA REALĂ SAU PREZUMATĂ A DECESULUI | 131. A FOST MEDIC EXAMINATOR SAU A fost contactat medicul legist? □ Da □ Nu

ToBeCompletedBy:

32. PARTI. Introduceți oprirea chai . liniile de oprire respiratorie dacă este necesar.

CAUZA DECES (Vezi instrucțiuni și exemple)

de evenimente --leziuni ale bolilor sau complicatii--care au cauzat direct decesul. NU introduceti evenimente terminale, cum ar fi fibrilatia cardiacă sau ventriculară, fără a arăta etiologia. NU ABREVIAȚI. Introduceți o singură cauză pe o linie. Adăugați suplimentar

Interval aproximativ: Debut la moarte

CAUZA IMMEDIATĂ (boală sau afecțiune finală ---------- - soldat cu moartea) — Din cauza (sau ca urmare a):

b. — Din cauza (sau ca urmare a):

Enumerați secvențial condițiile, dacă există, care conduc la cauza enumerată pe linia a. Introduceti CAUZA — Din cauza (sau ca urmare a):

d.

PARTEA II. Introduceți alte conditii semnificative care contribuie la deces , dar care nu au ca rezultat cauza subiacentă menționată în PARTEA I | 33. S-A FĂCUT AUTOPSIA? □ Da □ Nu | 34. AU FOST DISPONIBILE CONSTATĂRILE AUTOPSIEI PENTRU

35. UTUNUL A CONTRIBUIT LA MOARTE? □ Da □ Probabil □ Nu o Necunoscut

36. DACĂ FEMEI: □ Nu a fost însărcinată în ultimul an □ Insarcinata in momentul decesului 0 Nu este însărcinată, dar însărcinată în 42 de zile de la deces □ Nu este însărcinată, dar însărcinată cu 43 de zile până la 1 an înainte de moarte

37. MODUL DE MOARTE □ Natural □ Omucidere □ Acadent □ Investigație în așteptare □ Sinucidere □ Nu a putut fi determinat

38. DATA RĂZUNII (luna/zi/anul) (luna vrajei) | 39. TIMPUL PREJUDĂRII | 40. LOCUL RĂNIRII (de exemplu, casa Defunctului, șantier, restaurant, zonă împădurită) | 41. RĂNIREA LA MUNCĂ? □ Da □ Nu

42. LOCALITATEA RANUIRII: Stat: Oraș:
Stradă și număr Nr. apartament: Cod postal:

43. DESCRĂȚI CUM S-A PROVENIT RANUA: | 44. ÎN CAZ DE RĂNIREA TRANSPORTULUI, SPECIFICAȚI: □ Sofer/Operator o Pasager □ Pieton

45. CERTIFICAT (bifați doar unul):
o Medic de certificare - Din câte știu, decesul a avut loc din cauza cauzei (cauzelor) și a modului menționat.
□ Medic de pronunțare și certificare – Din câte știu, decesul a avut loc la momentul, data și locul și din cauza cauzei (cauzelor) și modului menționat.
o Medic legist/medic legist-Pe baza examinării și/sau investigației, în opinia mea, decesul a avut loc la momentul, data, și locul și din cauza (cauzele) și modalitatea declarată.
Semnătura certificatului: _____

46. NUMELE, ADRESA ȘI COD POȘTAL ALE PERSOANEI CARE COMPLETEAZĂ CAUZA DECESULUI (Punctul 32)

47. TITLUL CERTIFICATORULUI | 48. NUMĂR DE LICENȚĂ | 49. DATA CERTIFICAREI (luna/zi/an) | 50. PENTRU ÎNREGISTRARE - DATA DEPOZITĂRII (luna/zi/an)

Se completează de: Eu

51. EDUCAȚIA DECEDENTULUI- Bifați căsuța care descrie cel mai bine cel mai înalt grad sau nivel de scoală absolvit la momentul decesului.
□ Clasa a VIII-a sau mai puțin
□ Clasa a IX-a - a XII-a, fara diploma
□ Absolvent de liceu sau GED absolvit
□ Niste credite la facultate, dar nicio diplomă
□ Gradul asociat (de exemplu, AA, AS)
□ diplomă de licentă (de exemplu, BA, AB, BS)
□ Master (de exemplu, MA, MS, MEng, MEd, MSW, MBA)
□ Doctorat (de exemplu, doctorat, EdD) sau diploma profesională (de exemplu, MD, DDS, DVM, LLB, JD)

52. DECEDENTUL A FOST DE ORIGINE HISPANICĂ? Bifați caseta care descrie cel mai bine dacă decedatul este spaniol/hispanic/latino. Bifați caseta „Nu" dacă decedatul nu este spaniol/hispanic latino.
□ Nu, nu spaniolă/hispanică/latino
□ Da, mexican, mexican american, chicano
□ Da, portorican
□ Da, cubanez
□ Da, alte spaniole/hispanice/latino (Specifica)_____

53. DECEDENTUL A FOST DE RASĂ (bifați una sau mai multe curse pentru a indica ceea ce se consideră că este)
decedat c
o Alb
□ Negru sau Afr
□ American In
(Numele lui
□ indian asiatic
□ chinez
0 filipineză
□ iaponez
o coreeană
□ vietnamez
□ Alte asiatice sau native Hawa
□ Guamani an sau Samoan
□ Alte
un american ian sau nativ din Alaska înrolat sau trib principal) _____
Specifica) _____
r Chamorro
Islander (specificați) _____
y) _____

54. OCUPAȚIA OBIECTULUI DECEDENTULUI (Indicați tipul de muncă efectuată în cea mai mare parte a vieții profesionale. NU UTILIZAȚI PENSIAR).

55. FIP DE AFACERI/INDUSTRIE

REV. 11/2003

Fig. 4.20 Certificat de deces standard al SUA. (De la Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/nchs/data/dvs/death11-03final-acc.pdf . Accesat la 7 iunie 2017.)

CAUZA DECES (Vezi instrucțiuni și exemple)

32 PARTEA 1. Intră în lantul evenimentelor -boli. njuni sau complicații- care au cauzat direct decesul NU introduceți evenimente terminale, cum ar fi stop cardiac, stop respirator sau fibrilație ventculară, fără a arăta etiologia NU ABREVIAȚI Introduceți o singură cauză pe o linie Adăugați rânduri suplimentare dacă este necesar

Interval aproximativ Debut la moarte

CAUZA IMEDIATA (Ruptura finală a miocardului — Min

boala sau starea ----------> a. _____ * _____

care a dus la moarte) Doe to (sau ca o consecință a)

■>. Infarct miocardic acut — 6 zile

dacă există, conducând la cauza din cauza (sau ca urmare a)

XRLWG cA^re Boala cardiaca ischemica cronica — 5 ani

(boală sau vătămare din cauza (sau ca urmare a)

a inițiat evenimentele rezultate

PARTEA II. Introduceți alte afectiuni semnificative care pot duce la deces, dar care nu au ca rezultat cauza de bază dată în PARTEA 1

Diabet, Boală pulmonară obstructivă cronică, fumat]

33 A FOST EFUCUTĂ AUTOPSIA? n Da n Nu

34 AU FOST DISPONIBILE CONSTATĂRILE AUTOPSIEI PENTRU COMPLETAREA CAUZA MORTII? n Da „Eu Nu

Fig. 4.21 Exemplu de secțiune completată privind cauza decesului pe un certificat de deces, inclusiv cauzele imediate și subiacente și alte condiții semnificative.

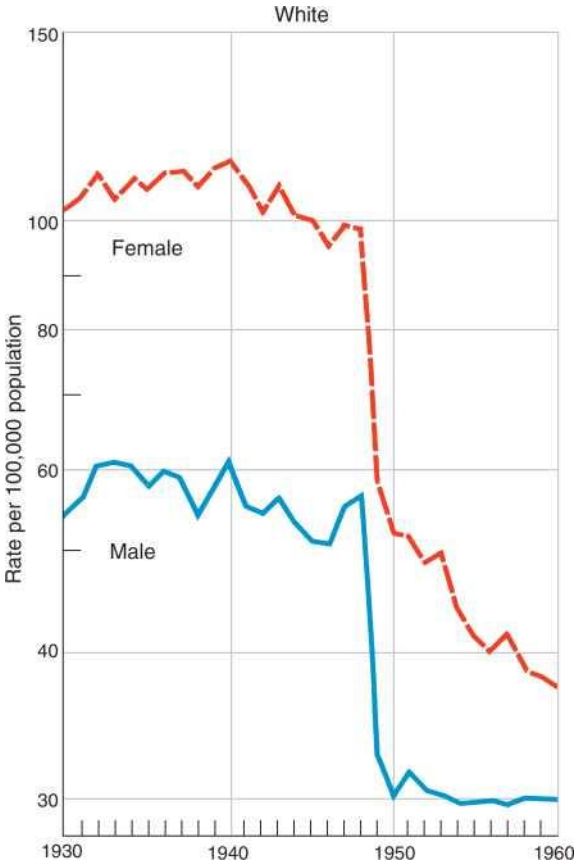


Fig. 4.22 Drop in death rates for diabetes among 55- to 64-year-old men and women, United States, 1930—-50, due to changes I n I nternntional Classification of Diseases coding. (From *US Public Health Service Publication No. 1000, Series 3, No. 1.* Washington, DC: US Government Printing Office; 1964.)

TABLE 4.5 Crude Mortality Rates by Race, State of Maryland, United States 2015

Race	Population	Mortality per 1,000
White		9.95
Black		7.35

Compararea mortalității în diferite populații

O utilizare importantă a datelor despre mortalitate este de a compara două sau mai multe populații sau o singură populație în perioade de timp diferite. Astfel de populații pot diferi în ceea ce privește multe caracteristici care afectează mortalitatea, dintre care distribuția pe vârstă este cea mai importantă. De fapt, vârsta este cel mai important predictor al mortalității. Prin urmare, au fost dezvoltate metode pentru compararea mortalității în astfel de populații, păstrând în mod efectiv caracteristici constante, cum ar fi vârsta.

Tabelul 4.5 prezintă date care exemplifica această problemă. Sunt date ratele de mortalitate pentru rezidenții albi și negri din statul Maryland în 2015. Datele pot părea surprinzătoare, deoarece ne-am aștepta ca ratele să fi fost mai mari pentru negrii, având în vedere problemele asociate cu condițiile de viață mai precare și cu accesul mai redus la îngrijiri medicale. Când ne uităm la Tabelul 4.6 , vedem datele din Tabelul 4.5 din stânga, dar acum am adăugat date pentru fiecare strat (strat) specific de vârstă al populației . Interesant, deși în fiecare grupă de vârstă, mortalitatea este mai mare la negrii decât la albi, mortalitatea globală (numită și mortalitate *brută* sau

neajustată) este

TABELUL 4.6 Rata mortalității în funcție de vârstă și rasă, statul Maryland, 2015

RATELE DE DECES DUPĂ VÂRĂ LA 1.000 DE POPULAȚII [3]

Rasă	Toate Vârstele	< 1 an	1-4 ani	5-14 ani	15-24 ani	25-34 ani	35-44 ani	45-54 ani	55-64 ani	65-74 ani	75-84 ani	> 85 de ani
Alb	9,95	4.06	0,21	0,11	0,64	1.29	1,73	3,62	7,68	16.45	45,39	138,7
Negru	7.35	11.25	0,43	0,18	1.14	1,74	2.23	5.09	11.14	21.55	49,49	124,45

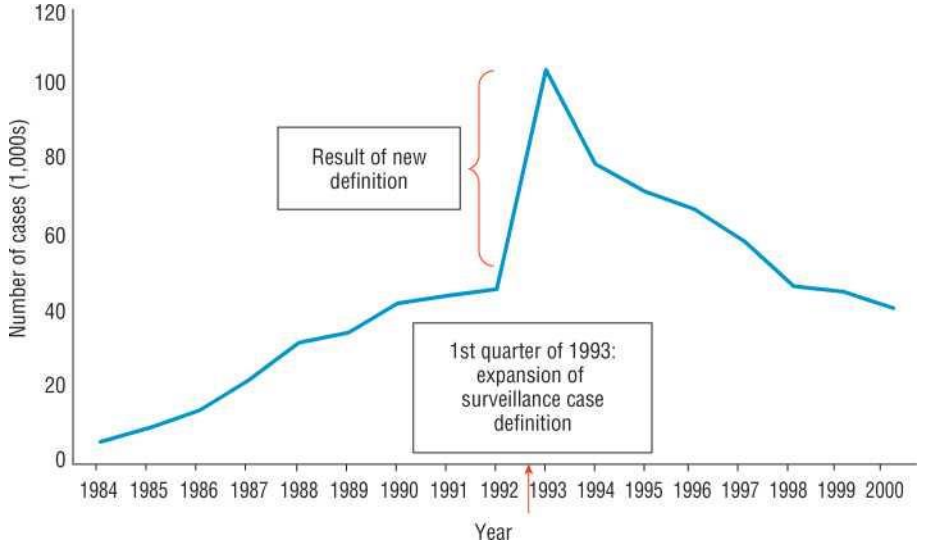


Fig. 4.23 Acquired immunodeficiency syndrome cases by quarter year of report, United States, 1984-2000. (From Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 2000. *MMWR.* 2000;49:86; and Centers for Disease Control and Prevention. Summary of notifiable diseases, United States, 1993. *MMWR.* 1993;45:68.)

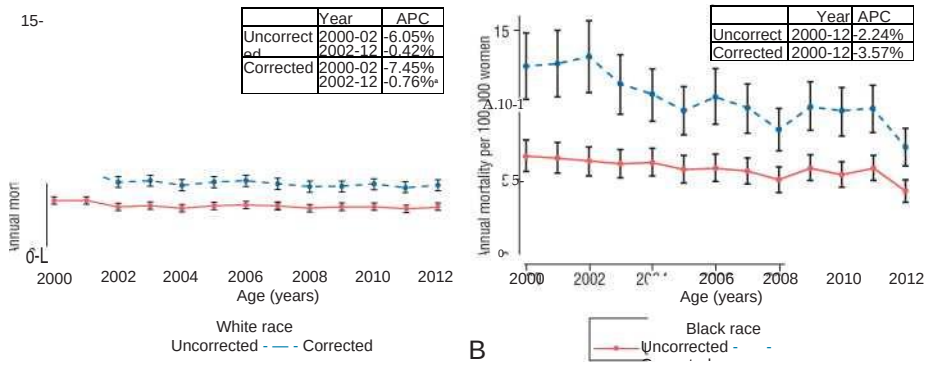


Fig. 4.24 Trends in age-standardized cervical cancer mortality rates, uncorrected and corrected for the prevalence of hysterectomy, from 2000-2012 for (A) white and (B) black women. *APC,* Annual percentage change. (From Beavis AL, Gravitt PE, Rositch AF. Hysterectomy-corrected cervical cancer mortality rates reveal a larger racial disparity in the United States. *Cancer.* 2017;123:1044-1050.)

[a] Ajustat în funcție de vârstă la populația SUA din 2000.

Din raportul anual al statisticilor vitale din Maryland; 2015. https://health.maryland.gov/vsa/Documents/15annual.pdf . Accesat 8 iunie 2017. Anumite date au fost furnizate de Vital Statistics Administration, Maryland Department of Health, Baltimore, Maryland. Departamentul își declină responsabilitatea pentru orice analiză, interpretări sau concluzii.

mai mare la albi decât la negri. De ce este aşa? Aceasta este o reflectare a faptului că atât la albi, cât şi la negri, mortalitatea creşte semnificativ la cele mai în vârstă grupe de vârstă; vârsta înaintată este cel mai important factor care contribuie la mortalitate. Cu toate acestea, populaţia albă din acest exemplu este mai în vârstă decât populaţia de culoare, iar în 2015, erau puţini negrii în grupele de vârstă cele mai în vârstă. Astfel, la albi, mortalitatea generală este puternic ponderată de rate ridicate la cele mai în vârstă grupe de vârstă. Rata globală (sau brută) a mortalităţii la albi este crescută cu numărul mai mare de decese în subgrupul mare al albilor în vârstă, dar rata globală a mortalităţii la negri nu este crescută la fel de mult, deoarece există atât de mult mai puţine decese în numărul mic de negrii din grupele de vârstă mai înaintate. În mod clar, mortalitatea brută reflectă atât diferenţe de forţă a mortalităţii, cât şi diferenţe în compoziţia pe vârstă a populaţiei. Să ne uităm la două abordări pentru a trata această problemă: ajustarea directă şi indirectă a vârstei.

AJUSTARE DIRECTĂ A Vârstei

Tabelele de la 4.7 la 4.9 arată un exemplu ipotetic de ajustare directă a vârstei. Tabelul 4.7 arată mortalitatea într-o populaţie în două perioade de timp diferite. Mortalitatea

TABELUL 4.7 Exemplu ipotetic de ajustare directă a vârstei: I. Comparaţia ratelor totale de deces într-o populaţie în două momente diferite

PERIOADA PRECOCE			PERIOADA ULTERIOARĂ		
Populaţia	Număr de decese	Rata de deces la 100.000	Populaţia	Număr de decese	Rata de deces la 100.000
900.000	862	96	900.000	1.130	126

TABELUL 4.8 Exemplu ipotetic de ajustare directă a vârstei: II. Comparaţia ratelor de deces specifice vârstei în două perioade de timp diferite

	PERIOADA PRECOCE			PERIOADA ULTERIOARĂ		
Grupa de varsta (ani)	Populaţia	Nr. decese	Rata mortalităţii la 100.000	Populaţia	Nr. decese	Rata mortalităţii la 100.000
Toate vârstele	900.000	862	96	900.000	1.130	126
30-49	500.000	60	12	300.000	30	10
50-69	300.000	396	132	400.000	400	100
70 +	100.000	406	406	200.000	700	350

TABELUL 4.9 Exemplu ipotetic de ajustare directă a vârstei: III. Efectuarea unei ajustări de vârstă utilizând totalul celor două populaţii ca standard

Grupa de varsta (ani)	Populaţia standard	Ratele de mortalitate specifice vârstei „timpurii” la	Numărul aşteptat de decese folosind ratele	vârstei „mai târziu” - la 100.000	Numărul aşteptat de decese folosind rate
Toate vârstele	1.800.000				
30-49	800.000	12	96	10	80
50-69	700.000	132	924	100	700
70 +	300.000	406	1.218	350	1.050
Nr total. de decese preconizate în populaţia standard:			2.238		1.830
Tarife ajustate în funcţie de vârstă:		„Devreme” – 2.238 —. --------= 124.3		... » „ Mai târziu ” = 1.830	- = 101,7

	1.800.000	1.800.000

rata este considerabil mai mare în perioada ulterioară. Aceste date sunt completate cu date specifice vârstei în Masă 4.8 . Aici, vedem trei grupe de vârstă, iar mortalitatea specifică vârstei pentru perioada ulterioară este mai mică în fiecare grup. Cum, atunci, este posibil să se țină seama de mortalitatea globală mai mare în perioada ulterioară în acest exemplu?

Răspunsul constă în schimbarea structurii de vârstă a populației. Mortalitatea este cea mai mare în grupele de vârstă cele mai în vârstă, iar în perioada ulterioară, dimensiunea grupului cel mai în vârstă s-a dublat de la 100.000 la 200.000, în timp ce numărul tinerilor a scăzut substanțial, de la 500.000 la 300.000. Am dori să eliminăm această diferență de vârstă și, de fapt, să ne întrebăm: dacă componența pe vârstă a populațiilor ar fi aceeași, ar exista diferențe de mortalitate între perioada timpurie și perioada ulterioară?

În *ajustarea directă a vârstei,* o populație standard este utilizată pentru a elimina efectele oricăror diferențe de vârstă între două sau mai multe populații care sunt comparate (a se vedea Tabelul 4.9). Se creează o populație „standard" ipotetică căreia îi aplicăm atât ratele de mortalitate specifice vârstei din perioada timpurie, cât și ratele de mortalitate specifice vârstei din perioada ulterioară. Aplicând ratele mortalității din ambele perioade la o singură populație standard, eliminăm orice posibilitate ca diferențele observate să fie un rezultat al diferențelor de vârstă din populație. (În acest exemplu, am creat un standard prin adăugarea populațiilor din perioada timpurie și din perioada ulterioară, dar orice populație ar fi putut fi folosită.)

Aplicând fiecare rată de mortalitate specifică vârstei la populația din fiecare grup de vârstă a populației standard, obținem numărul așteptat de decese care ar fi avut loc dacă acele rate ar fi fost aplicate. Putem calcula apoi numărul total de decese așteptate în populația standard având aplicate ratele specifice vârstei din perioada timpurie și numărul total de decese așteptate în populația standard au aplicate ratele specifice vârstei din perioada ulterioară. Împărțind fiecare dintre aceste două numere totale așteptate de decese la populația standard totală, putem calcula o rată de mortalitate așteptată în populația standard dacă ar fi avut experiența mortalității din perioada timpurie și rata de mortalitate așteptată pentru populația standard dacă ar fi avut experiența mortalității pentru perioada ulterioară. Acestea se numesc *rate ajustate în funcție de vârstă* și reflectă în mod corespunzător scăderea observată în ratele specifice vârstei.
Diferențele în componența în funcție de vârstă a populației nu mai sunt un factor.

În acest exemplu, ratele au fost ajustate în funcție de vârstă, dar ajustarea poate fi efectuată pentru orice caracteristică, cum ar fi sexul, statutul socioeconomic sau rasa, și sunt, de asemenea, disponibile tehnici de ajustare pentru mai multe variabile simultan.

Deși ratele ajustate în funcție de vârstă pot fi foarte utile în realizarea comparațiilor, primul pas în examinarea și analiza datelor comparative privind mortalitatea ar trebui să fie întotdeauna examinarea cu atenție a ratelor *specifice vârstei* pentru orice diferențe sau modificări interesante. Aceste diferențe pot fi ascunse de ratele *ajustate în funcție de vârstă* și pot fi pierdute dacă trecem imediat la ajustarea vârstei fără a examina mai întâi ratele specifice vârstei.

Ratele ajustate în funcție de vârstă sunt *ipotetice* deoarece implică aplicarea ratelor reale specifice vârstei la o populație standard ipotetică. Ele nu reflectă riscul real de mortalitate al unei populații „reale", deoarece valoarea numerică a unei rate de deces ajustate în funcție de vârstă depinde de populația standard utilizată. Selectarea unei astfel de populații este oarecum arbitrară, deoarece nu există o populație standard „corectă", dar este general acceptat că „standardul" nu ar trebui să fie semnificativ diferit de populațiile care sunt comparate în ceea ce privește vârsta sau oricare ar fi variabila pentru care se face ajustarea. În Statele Unite, de mai bine de 50 de ani, populația din 1940 din SUA a fost folosită în mod regulat ca populație standard pentru ajustarea vârstei în majoritatea scopurilor, dar în ultimii ani, această populație a fost considerată din ce în ce mai depășită și incompatibilă cu structura de vârstă mai înaintată a populației din SUA. Începând cu statisticile de mortalitate din 1999, populația SUA în anul 2000 a înlocuit populația din 1940 ca populație standard pentru ajustare.

Schimbarea populației standard față de populația din anul 2000 din SUA a avut unele efecte semnificative, așa cum este ilustrat printr-o comparație a ratelor de mortalitate specifice cauzei folosind date până în 1995. [7] Acestea includ creșteri ale ratelor de mortalitate ajustate în funcție de vârstă, care au fost observate pentru cauze în care riscul crește semnificativ odată cu vârsta. De exemplu, decesul ajustat în funcție de vârstă din bolile cerebrovasculare (accident vascular cerebral) este de 26,7

decese la 100.000 folosind standardul din 1940, dar este de 63,9 la 100.000 folosind standardul din 2000. Mortalitatea cauzată de cancer a crescut utilizând standardul populației din 2000, comparativ cu când o populație anterioară a fost folosită ca standard, deoarece mai mulți oameni supraviețuiesc până la vârste mai înaintate, când multe dintre principalele tipuri de cancer sunt mai frecvente. Ratele pentru boli de inima, boli pulmonare obstructive cronice, diabet, boli de rinichi și boala Alzheimer au fost afectate în mod similar, deoarece ratele de deces specifice vârstei pentru toate aceste afecțiuni sunt mai mari la grupele de vârstă mai înaintate.

Ratele de cancer ajustate în funcție de vârstă sunt mai mari la negrii în comparație cu albii din Statele Unite, dar diferența dintre negri și albi este mai mică cu standardul populației din 2000 decât cu populația standard anterioară. Astfel, modificarea populației SUA din anul 2000 ca standard complică comparațiile ratelor ajustate în funcție de vârstă înainte și după 1999, deoarece multe dintre ratele înainte de 1999 au fost calculate folosind populația standard din 1940. Cu toate acestea, ratele din 1999 înainte sunt calculate folosind populația din anul 2000 ca noul standard.

În rezumat, scopul ajustării directe este de a compara ratele în cel puțin două populații diferite atunci când dorim să eliminăm efectul posibil al unui anumit factor, cum ar fi vârsta, asupra ratelor pe care le comparăm. Este important de reținut că ratele ajustate nu sunt rate „reale" la populațiile comparate, deoarece acestea depind de alegerea populației standard utilizate în efectuarea ajustării. Cu toate acestea, ajustarea directă este un instrument foarte util pentru a face astfel de comparații și, de fapt, compararea ratelor în diferite populații utilizează aproape întotdeauna ajustarea directă, cum ar fi ajustarea pentru vârstă. Rețineți că ajustarea se bazează pe înlocuirea fiecărei populații cu un set comun de ponderi (populația standard) pentru a estima mediile ponderate, adică ratele ajustate.

AJUSTARE INDIRECTA LA VÂRSTA (RAPPORTUL DE MORTALITATE STANDARDIZAT)

Ajustarea indirectă a vârstei este adesea utilizată atunci când numărul de decese pentru fiecare strat specific de vârstă nu este disponibil. De asemenea, este folosit pentru a studia mortalitatea la o populație expusă profesional: Oamenii care lucrează într-o anumită industrie, cum ar fi minerit sau construcții, au o mortalitate mai mare decât persoanele de aceeași vârstă din populația generală? Este un risc suplimentar asociat cu ocupația respectivă?

Pentru a răspunde la întrebarea dacă o populație de muncitori are o mortalitate mai mare decât ne-am aștepta într-o populație similară care nu este angajată în ocupația care se observă, ratele specifice vârstei pentru o populație cunoscută, cum ar fi toți bărbații de aceeași vârstă, sunt aplicate fiecărui grup de vârstă din populația de interes. Aceasta va genera numărul de decese așteptate în fiecare grupă de vârstă din populația de interes, dacă această populație ar fi avut experiența de mortalitate a populației cunoscute. Astfel, pentru fiecare grupă de vârstă se calculează numărul de decese *așteptate* , iar aceste cifre sunt totalizate. Sunt calculate și totalizate și numărul de decese care au fost *observate efectiv* la acea populație. Se calculează apoi raportul dintre numărul total de decese observate efectiv și numărul total de decese așteptate, dacă populația de interes ar fi avut experiența de mortalitate a populației cunoscute . Acest raport se numește *raportul standardizat de mortalitate (SMR).*

SMR este definit după cum urmează:

$$SMR = \frac{\text{Observat nr. de decese pe an}}{\text{Nu se aștepta. de decese pe an}}$$

Să ne uităm la exemplul din Tabelul 4.10 . Într-o - populație ipotetică de 460.463 de muncitori albi de sex masculin, 406 decese din cauza bolii X au avut loc în 2016. Întrebarea care ne interesează este dacă această experiență de mortalitate din cauza bolii X este mai mare, mai mică sau aproximativ aceeași cu cea așteptată la bărbații albi de aceeași vârstă în populația generală (cei mai mulți dintre ei nu sunt incluși în această clasificare a lucrătorilor). Pentru a ajuta la abordarea acestei întrebări, putem calcula numărul așteptat de decese pentru lucrătorii albi din fiecare grupă de vârstă, aplicând rata de mortalitate specifică de vârstă cunoscută din populația generală la numărul de lucrători din fiecare grupă de vârstă. Procedând astfel, întrebăm: „La câte decese ne-am aștepta la acești lucrători albi dacă ar avea aceeași experiență de mortalitate ca bărbații albi din aceeași grupă de vârstă în populația generală?" Aceste date sunt enumerate în coloana 3. Coloana 4 arată numărul de decese observate la muncitori.

SMR se calculează însumând numărul observat de decese (406) și împărțind-l la numărul așteptat de decese

(138,8), ceea ce duce la un rezultat de 2,92. Înmulţirea cu 100 se face adesea pentru a obţine rezultate fără zecimale. Dacă s-ar face acest lucru în acest caz, SMR ar fi 292. Un SMR de 100 indică faptul că numărul observat de decese este acelaşi cu cel aşteptat.

TABELUL 4.10 Calculul ipotetic al unui raport de mortalitate standardizat (SMR) pentru boala X pentru lucrătorii albi cu vârsta cuprinsă între 20-59 de ani, 2016

	Populația estimată pentru muncitorii albi	Rata mortalității (la 100.000) pentru boala X la bărbați în populația generală	Decese așteptate de la boala X la lucrătorii albi dacă aceștia ar fi avut același risc ca și populația generală	Decese observate din cauza bolilor la muncitorii albi
Varsta (ani)	1	2	3 = 1 x 2	4
20-24	62.253	8.9	5.5	5
25-29	72.732	12.7	9.3	15
30-34	68.500	18.1	12.4	17
35-44	136.525	30.6	41.7	93
45-54	90.304	53.4	48.2	169
55-59	30.149	71,8	21.7	107
Totaluri	460.463		138,8	406

SMR (pentru persoanele cu vârsta între 20 și 59 de ani) = $\frac{406}{138,8}$ *x* 100 = 292

TABELUL 4.11 Tabelul de contingență al perioadei de vârstă pentru prevalența obezității în funcție de vârstă (rânduri) și perioadă (coloane) în Statele Unite, 1971-2006 (*N* = 91.755)

	NHANESI 1971-75	NHANES II 1976-80	NHANES III, Faza 1 1988-91	NHANES III, Faza 2 1991-94	NHANES 99-00 1999-2000	NHANES 01-02 2001-02	NHANES 03-04 2003-04	NHANES 05-06 2005-06
2-4	3.1	3.25	3.48	4.34	7.02	6.29	8,72	8,54
5-9	5.48	7.17	8,75	13.12	17.45	16.92	20.22	16.25
10-14	6,88	7.9	8,93	13.57	18.97	18.72	22.85	21.81
15-19	6,64	5.5	8.31	13.55	18.03	17.8	19.94	18.43
20-24	6.08	7.14	9,87	13.81	20.59	26.67	26.59	24.98
25-29	10.34	10.49	11.97	18.74	27.69	26.55	26.47	35.9
30-34	13.64	13.49	18.02	20.07	31.64	24.82	30.19	36.6
35-39	14.34	14.73	17.24	23.3	29.08	30.19	36,54	33.3
40-44	16.76	15.82	19.27	24.63	32,68	32,85	39,68	42,69
45-49	15.26	18.05	18.85	30.75	31.93	35,83	35,79	38,5
50-54	17.18	17.46	22.37	35.42	40,55	31.69	39.32	38,73
55-59	19.5	19.62	26.55	32.46	35.7	38	38,62	46.9
60-64	18.68	17.57	20.82	30,67	41,37	44,28	34.49	42,67
65-69	16.83	18.51	21.26	27.79	41.23	35.43	38	40,64
70-74	17.15	16.31	18.68	25.03	29.34	34,87	32.48	31.45

NHANES, Sondaj național de examinare a sănătății și nutriției.

De la Keyes KM, Utz RL, Robinson W, Li G. Ce este un efect de cohortă? Comparația a trei metode statistice pentru modelarea efectelor de cohortă în prevalența obezității în Statele Unite, 1971-2006. *Soc Sci Med.* 2010;70(7):1100-1108.

numărul deceselor. Un SMR mai mare de 100 indică faptul că numărul observat de decese depășește numărul așteptat, iar un SMR mai mic de 100 indică faptul că numărul observat de decese este mai mic decât numărul așteptat.

EFECTUL DE COORTA

Tabelul 4.11 arată prevalența obezității specifice vârstei (%) din 1971 până în 2006 în Statele Unite, folosind date de la Centrul Național pentru Statistică în Sănătate. (Pentru această discuție, vom ignora datele pentru grupele de vârstă 2 până la

TABELUL 4.12 **Tabelul de contingență al perioadei de vârstă pentru prevalența obezității în funcție de vârstă (rânduri) și perioadă (coloane) în Statele Unite, 1971-2006 (*N* = 91.755)**

Varsta (ani)	NHANESI 1971-75	NHANES II 1976-80	NHANES III, Faza 1 1988-91	NHANES III, Faza II 1991-94	NHANES 99-00 1999-2000	NHANES 01-02 2001-02	NHANES 03-04 2003-04	NHANES 05-06 2005-06
2-4	3.1	3.25	3.48	4.34	7.02	6.29	8,72	8,54
5-9	5.48	7.17	8,75	13.12	17.45	16.92	20.22	16.25
10-14	6,88	7.9	8,93	13.57	18.97	18.72	22.85	21.81
15-19	6,64	5.5	8.31	13.55	18.03	17.8	19.94	18.43
20-24	**6.08**	7.14	9,87	13.81	20.59	26.67	26.59	24.98
25-29	10.34	**10.49**	11.97	18.74	27.69	26.55	26.47	35.9
30-34	13.64	13.49	**18.02**	20.07	31.64	24.82	30.19	36.6
35-39	14.34	14.73	17.24	**23.3**	29.08	30.19	36,54	33.3
40-44	16.76	15.82	19.27	24.63	**32,68**	32,85	39,68	42,69
45-49	15.26	18.05	18.85	30.75	31.93	**35,83**	35,79	38,5
50-54	17.18	17.46	22.37	35.42	40,55	31.69	**39.32**	38,73
55-59	19.5	19.62	26.55	32.46	35.7	38	38,62	**46.9**
60-64	18.68	17.57	20.82	30,67	41,37	44,28	34.49	42,67
65-69	16.83	18.51	21.26	27.79	41.23	35.43	38	40,64
70-74	17.15	16.31	18.68	25.03	29.34	34,87	32.48	31.45

Casetele negre îndrăznețe denotă persoane care au avut între 20 și 24 de ani în timpul ciclului 1971-1975 și au fost urmărite în timp, formând o cohortă.

NHANES, Sondaj național de examinare a sănătății și nutriției.

De la Keyes KM, Utz RL, Robinson W, Li G. Ce este un efect de cohortă? Comparația a trei metode statistice pentru modelarea efectelor de cohortă în prevalența obezității în Statele Unite, 1971-2006. *Soc Sci Med.* 2010;70(7):1100-1108.

19 ani, deoarece obezitatea în copilărie este un fenomen oarecum diferit.) Dacă, de exemplu, citim apoi *coloana* din tabel (datele pentru un anumit ciclu National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES]) pentru 1971-75, se pare că prevalența obezității atinge vârful în grupa de vârstă 55 până la 59 de ani și apoi scade odată cu înaintarea în vârstă. O astfel de vizualizare a datelor, pe an, se numește *vedere în secțiune transversală.*

De fapt, însă, imaginea prevalenței obezității este oarecum diferită (Tabelul 4.12). O persoană care a fost 20 până la 24 de ani în 1971 era de 25 până la 29 de ani în 1976. Cu alte cuvinte, persoanele care s-au născut într-un anumit an trec împreună prin timp. Putem examina acum prevalența obezității în timp a aceleiași cohorte (adică, un grup de oameni care împărtășesc aceeași experiență), născuți în aceeași perioadă de 5 ani. Privind persoanele cu vârsta cuprinsă între 20 și 24 de ani în ciclul 1971-75 și urmărindu-le de-a lungul timpului, așa cum este indicat de casetele negre îndrăznețe din tabel, este evident că prevalența obezității pentru această *cohortă* a crescut de-a lungul anilor și nu a scăzut mai târziu, așa cum am văzut în vizualizarea transversală a datelor. Când examinăm modificările prevalenței de-a lungul timpului, ar trebui să ne întrebăm întotdeauna dacă orice modificări aparente care sunt observate ar putea fi rezultatul unui astfel de efect de cohortă.

INTERPRETAREA MODIFICĂRILOR OBSERVATE ÎN MORTALITATE

Dacă găsim o diferență de mortalitate în timp sau între populații – fie o creștere, fie o scădere – poate fi un artefact sau poate fi real. Dacă este un artefact, artefactul ar putea rezulta din probleme fie cu numărătorul, fie cu numitorul (Tabelul 4.13). Totuși, dacă ajungem la concluzia că schimbarea este reală, care ar putea fi explicația posibilă? Unele posibilități se văd în Caseta 4.3 .

Alte măsuri ale impactului bolii

CALITATEA VIEI

Cele mai multe boli au un impact major asupra indivizilor afectați dincolo de

mortalitate .

1. de numărător	în diagnosticare Erori de vârstă Modificări ale regulilor de codificare Modificări ale clasificării
2. Numitor	Erori la numărarea populației Erori în clasificarea după caracteristicile demografice (de exemplu, vârstă, rasă, sex) Diferențe în procentele populațiilor expuse riscului

CASETA 4.3 EXPLICATII POSIBILE ALE TENDINȚILOR SAU DIFERENȚELOR DE MORTALITATE: II. REAL

Schimbarea supraviețuirii fără modificarea incidenței

Modificarea incidenței

Modificarea compoziției pe vârstă a populației (populațiilor) O combinație a factorilor de mai sus

poate să nu fie letal poate fi asociat cu suferințe fizice și emoționale considerabile rezultate din dizabilitățile - asociate bolii. Prin urmare, este important să se ia în considerare impactul total al unei boli măsurat prin efectul acesteia asupra calității vieții unei persoane, chiar dacă astfel de măsuri nu sunt, de fapt, măsuri ale apariției bolii. De exemplu, este posibil să se examineze măsura în care pacienții cu artrită sunt compromisi de boală în desfășurarea activităților vieții de zi cu zi. Deși există o controversă considerabilă cu privire la măsurile de calitate a vieții care sunt cele mai adecvate și valide, există un acord general că astfel de măsuri pot fi utilizate în mod rezonabil pentru a planifica programe de tratament pe termen scurt pentru grupuri de pacienți. Astfel de pacienți pot fi evaluați pe o perioadă de câteva luni pentru a determina efectele tratamentului asupra calității vieții auto-raportate. Măsurile de calitate a vieții au fost, de asemenea, utilizate pentru stabilirea priorităților în situații de resurse de îngrijire medicală limitate. Deși prioritizarea resurselor de îngrijire a sănătății se bazează adesea în primul rând pe datele despre mortalitate, calitatea vieții trebuie de asemenea luată în considerare în acest scop, deoarece multe boli sunt cronice și nu pun viața în pericol, dar pot fi asociate cu mulți ani de dizabilități . Ca rezultat, măsurarea calității vieții și dezvoltarea indicilor validi care sunt utili pentru obținerea de date comparative la diferiți pacienți și la diferite populații rămân provocări majore.

PROIECTAREA POVĂ VIITORĂ A BOLII

O utilizare interesantă și valoroasă a datelor actuale pentru a prezice impactul viitor al bolii a fost o evaluare cuprinzătoare a mortalității și dizabilităților actuale din cauza bolilor, rănilor și factorilor de risc pentru toate regiunile lumii în 1990, care a fost proiectată până în anul 2020. Studiul, intitulat Povara globală a bolii, a încercat să cuantifice nu numai decesele premature, ci și impactul asupra deceselor premature și a diabilității asupra populației. exprimă „povara bolii" generală. [8] Indicele care a fost dezvoltat pentru acest studiu este anul de viață ajustat în funcție de dizabilitate (DALY), care este numărul de ani de viață pierduți în urma decesului prematur și anii trăiți cu o dizabilitate de severitate și durată specificate. Astfel, un DALY este 1 an pierdut de viață sănătoasă.

Rezultatele au arătat că 5 din cele 10 cauze principale de dizabilitate în 1990 au fost afecțiuni psihiatrice; afecțiunile psihiatrice și neurologice au reprezentat 28% din toți anii trăiți cu dizabilități de severitate și durată cunoscute, comparativ cu 1,4% din toate decesele și 1,1% din anii de viață pierduți. Fig. 4.25 prezintă cauzele principale ale poverii bolilor la nivel global, atât în țările cu venituri mari, cât și în țările cu venituri mici în 2015. [9] Din nou, importanța bolii cardiace ischemice în țările cu venituri mari și a infecțiilor tractului respirator inferior în țările cu venituri mici este dramatic evidentă.

În 2015, povara bolii nu a fost distribuită în mod echitabil. După cum se observă în Tabelul 4.14 , primele 20 de cauze ale poverii bolii au fost responsabile pentru 55,7% din toate DALY. Cinci dintre ele afectează în principal copiii sub 5 ani. Trei dintre primele 10 (boala cardiacă ischemică, accident vascular cerebral și depresie) sunt afecțiuni cronice. Acest tabel arată valoarea utilizării unei măsuri precum DALY pentru a evalua povara bolii, o măsură care nu se limitează la morbiditate sau mortalitate, dar este ponderată de ambele.

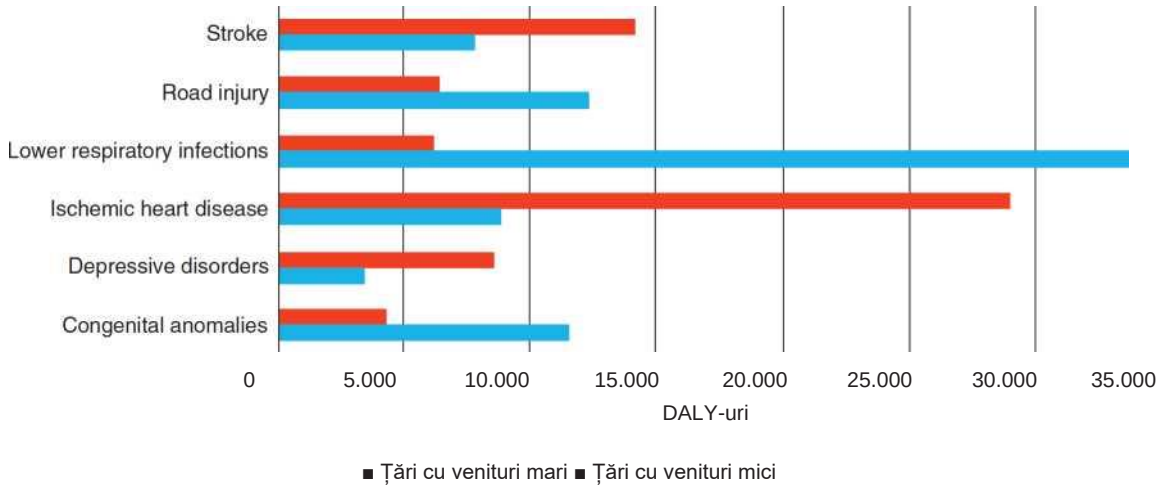


Fig. 4.25 Cauzele selectate ale poverii bolii de către țările cu venituri mici comparativ cu țările cu venituri mari, 2015. *DALY,* ani de viață ajustați în funcție de dizabilități. (De la Global
Estimări de sănătate 2015. *Povara bolii după cauză, vârstă, sex, după țară și regiune, 2000-2015.* Geneva, Elveția: Organizația Mondială a Sănătății; 2016.)

TABELUL 4.14 **Estimările privind sănătatea globală 2015: 20 de cauze principale ale DALY la nivel global, 2015**

Rang	Cauza	DALY (000 de ani)	% DALY	DALY la 100.000 de locuitori
0	**Toate Cauzele**	**2.668.296**	**100,0**	**36.331**
1	Boala cardiacă ischemică	192.056	7.2	2.615
2	Infecții ale căilor respiratorii inferioare	142.384	5.3	1.939
3	Accident vascular cerebral	139.874	5.2	1.905
4	Complicații la naștere prematură	102.297	3.8	1.393
5	Boli diareice	84.928	3.2	1.156
6	Leziuni rutiere	76.020	2.8	1.035
7	Boala pulmonară obstructivă cronică	72.815	2.7	991
8	Diabet zaharat	70.667	2.6	962
9	Asfixie la naștere și traumatisme la	67.266	2.5	916
10	Anomalii congenitale	64.825	2.4	883
11	HIV/SIDA	62.759	2.4	855
12	Tuberculoză	56.037	2.1	763
13	Tulburări depresive	54.215	2.0	738
14	Anemia prin deficit de fier	52.080	2.0	709
15	Dureri de spate și gât	52.016	1.9	708
16	Ciroza hepatică	41.486	1.6	565
17	Trahee, bronhii, cancere pulmonare	41.129	1.5	560
18	Malarie	38.520	1.4	524
19	Boli de rinichi	38.104	1.4	519
20	Autoagresiune	37.672	1.4	513

SIDA, Sindromul imunodeficienței dobândite; *DALY,* ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate; *HIV,* virusul imunodeficienței umane. Date de la Organizația Mondială a Sănătății. Statistici de sănătate și sisteme informaționale.
http://www.who.int/healthinfo/global_ burden_disease/estimates/en/index2.html . Accesat 9 iunie 2017. Din *The Global Burden*

of Disease: 2004 Update. Geneva, Elveția: Organizația Mondială a Sănătății; 2004.

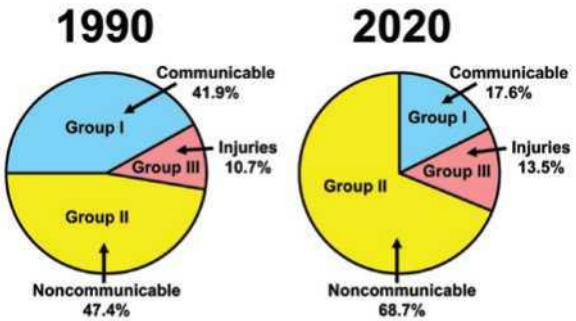


Fig. 4.26 „Tranziția epidemiologică": distribuția deceselor din cauze transmisibile și netransmisibile în țările în curs de dezvoltare, 1990 și proiectată în *2020 . 2020.* Cambridge: Harvard University Press în numele Organizației Mondiale a Sănătății și al Băncii Mondiale, 1996.)

Odată cu îmbătrânirea populației la nivel mondial și progresele înregistrate în dezvoltarea economică, în special în țările cu venituri mici și medii, are loc o „tranziție epidemiologică", astfel încât, până în 2020, bolile netransmisibile ar putea reprezenta 70% din toate decesele în țările în curs de dezvoltare. După cum este proiectat în fig. 4.26 , până în 2020, se preconizează că sarcina bolilor cauzată de bolile transmisibile, afecțiunile materne și perinatale și deficiențele nutriționale (grupa I) va scădea dramatic. Povara datorată bolilor netransmisibile (grupa II) este de așteptat să crească brusc, la fel ca și povara leziunilor (grupa III). De asemenea, până în 2020, se așteaptă ca povara bolii atribuită tutunului să o depășească pe cea cauzată de orice boală individuală - în mod clar un apel puternic pentru acțiuni de sănătate publică. Deși nu există un acord universal cu privire la metodologia sau aplicabilitatea unei singure măsurători a poverii bolii, cum ar fi DALY, acest studiu este o demonstrație excelentă a unei încercări de supraveghere la nivel mondial, menită să dezvolte o astfel de măsură pentru a permite comparații regionale valide și proiecții viitoare, astfel încât intervențiile adecvate să poată fi dezvoltate.

Concluzie

Capitolele 3 și 4 au trecut în revistă abordări importante pentru măsurarea și exprimarea cantitativă a morbidității și mortalității umane. Conceptele analizate în aceste capitole pot părea la început copleșitoare (Fig. 4.27)

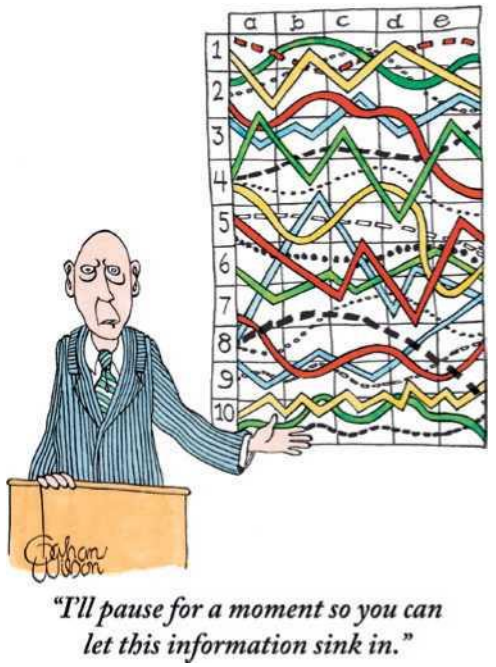


Fig. 4.27 „Voi face o pauză pentru a putea lăsa aceste informații să intre." (Gahan Wilson/The New Yorker Collection/The Cartoon Bank.)

dar, așa cum vom vedea în capitolele următoare, ele sunt esențiale pentru înțelegerea modului în care epidemiologia ne ajută să elucidam măsurarea riscului de boală, determinarea cauzei bolii și evaluarea eficacității intervenției pentru modificarea procesului bolii.

În În capitolul 5 , ne vom ocupa de întrebări despre numărătorii ratelor de morbiditate: cum identificăm acei oameni care au o boală și cum îi distingem de cei care nu o au și cum evaluăm calitatea testelor de diagnostic și screening care sunt utilizate pentru a separa acești indivizi și populații? O discuție despre utilizarea testelor de screening în programele de sănătate publică este prezentată în Capitolul 18 .

REFERINȚE

1. De Beauvoir S. *O moarte foarte ușoară.* Tradus de Patrick O'Brian. New York: Pantheon Books; 1965.
2. Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Mortalitatea prematură în Statele Unite: probleme de sănătate publică în utilizarea anilor de viață potențial pierduți. *MMWR Suppl*. 1986;35:1S-11S.
3. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Tendințe în incidența și mortalitatea cancerului tiroidian în Statele Unite, 1974-2013. *JAMA*. 2017;317(13):1338-1348.

4. Centrul Național de Statistică în Sănătate (NCHS). *Instrucțiuni pentru clasificarea cauzei care stau la baza morții*. Hyattsville, MD: NCHS; 1983.
5. Chamblee RF, Evans MC. TRANSAX: *Sistemul NCHS pentru producerea de statistici multiple privind cauzele decesului, 1968 – 1978*. Statistici vitale și de sănătate, seria 1, nr. 20, publicația DHHS nr. (PHS) 86-1322. Washington, DC: Biroul de Statistică Vitală și de Sănătate; iunie 1986.
6. Savage G, Rohde FC, Grant B și colab. *Mortalitatea cirozei ficatului în Statele Unite, 1970-90: Raportul de supraveghere nr. 29*. Bethesda, MD: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane; decembrie 1993.
7. Anderson RN, Rosenberg HM. *Standardizarea în funcție de vârstă a ratelor de deces: implementarea standardului pentru anul 2000*. Rapoarte naționale de statistică vitală, vol. 47, nr. 3, pp. 1-16. Hyattsville, MD: Centrul Național pentru Statistică în Sănătate; 7 octombrie 1998.
8. Murray CJL, Lopez AD. *Povara globală a bolii*. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
9. Organizația Mondială a Sănătății (OMS). *Povara globală a bolii: Actualizare 2015*. Geneva, Elveția: OMS; 2015.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 4

Întrebările 1 și 2 se bazează pe informațiile de mai jos:

Într-o țară asiatică cu o populație de 6 milioane de oameni, 60.000 de decese au avut loc în anul care s-a încheiat la 31 decembrie 2010. Acestea au inclus 30.000 de decese cauzate de holeră la 100.000 de persoane care erau bolnave de holeră.

1 | *Care a fost rata de mortalitate cauzată de holeră în 2010?*

2 - *Care a fost mortalitatea cauzată de holeră în 2010?* _____

3 *Ratele de deces ajustate în funcție de vârstă sunt utilizate pentru:*

a. Rata de mortalitate corectă pentru erorile din declarație de vârstă
b. Determinați numărul real de decese care apărute în anumite grupe de vârstă dintr-o populație
c. Rata de deces corectă pentru informațiile despre vârstă lipsă
d. Compare deaths in persons of the same age group
e. Eliminate the effects of differences in the age distributions of populations in comparing death rates

± *Rata mortalității prin boala X în orașul A este de 75/100.000 la persoanele între 65 și 69 de ani. Rata mortalității din aceeași boală în orașul B este de 150/100.000 la persoanele între 65 și 69 de ani. Deducerea că boala X este de două ori mai răspândită la persoanele cu vârsta cuprinsă între 65 și 69 de ani în orașul B decât la persoanele cu vârsta între 65 și 69 de ani în orașul A este:*

a. Corecta
b. Incorect, din cauza lipsei de distincție între prevalență și mortalitate
c. Incorect, din cauza eșecului de ajustare pentru diferențele în distribuțiile de vârstă
d. Incorrect, because of failure to distinguish between period and point prevalence
e. Incorrect, because a proportion is used when a rate is required to support the inference

5 *Rata de incidență a unei boli este de cinci ori mai mare la femei decât la bărbați, dar ratele de prevalență nu arată nicio diferență de sex . Cea mai bună explicație este că:*

a. Rata brută de mortalitate de toate cauzele este mai mare la femei
b. Letalitatea de caz din această boală este mai mare la femei
c. The case-fatality from this disease is lower in women
d. The duration of this disease is shorter in men
e. Risk factors for the disease are more common in women

6 *Pentru o boală precum cancerul pancreatic, care este foarte letal și de scurtă durată:*

a. Ratele de incidență și ratele de mortalitate vor fi asemănătoare
b. Ratele de mortalitate vor fi mult mai mari decât rate de incidență
c. Incidence rates will be much higher than mortality rates
d. Incidence rates will be unrelated to mortality rates
e. None of the above

În 1990, s-au înregistrat 4.500 de decese din cauza bolilor pulmonare la mineri cu vârsta cuprinsă între 20 şi 64 de ani. Numărul aşteptat de decese în acest grup ocupaţional, pe baza ratelor de decese specifice vârstei cauzate de boli pulmonare la toţi bărbaţii cu vârsta cuprinsă între 20 şi 64 de ani, a fost de 1.800 în cursul anului 1990. Care a fost rata de mortalitate standardizată (SMR) pentru bolile pulmonare la mineri? _____

Întrebarea 8 se bazează pe informaţiile de mai jos:

Decese anuale de cancer la muncitori albi de sex masculin din două industrii

	INDUSTRIA A		INDUSTRIA B	
Site-ul cancerului	Nr. decese	% din toate decesele cauzate de cancer	Nr. decese	% din toate decesele cauzate de cancer
Sistemul respirator	180	33	248	45
Sistemul digestiv	160	29	160	29
Genito-urinar	80	15	82	15
Toate celelalte site-uri	130	23	60	11
Totaluri	550	100	550	100

Pe baza informaţiilor anterioare, s-a ajuns la concluzia că lucrătorii din industria B prezintă un risc mai mare de deces din cauza cancerului respirator decât lucrătorii din industria A. (Să presupunem că distribuţiile de vârstă ale lucrătorilor din cele două industrii sunt aproape identice.)

8 *Care dintre următoarele afirmaţii este adevărată?*

a. Concluzia la care se ajunge este corectă
b. Concluzia la care sa ajuns poate fi incorectă deoarece au fost utilizate rate proporţionale ale mortalităţii atunci când au fost necesare rate ale mortalităţii specifice vârstei
c. Concluzia la care sa ajuns poate fi incorectă deoarece nu a existat un grup de comparaţie
d. Concluzia la care sa ajuns poate fi incorectă deoarece mortalitatea proporţională a fost utilizată atunci când au fost necesare rate ale mortalităţii specifice cauzei
e. Nici una dintre cele de mai sus

9 *Un manager de program de la o agenţie internaţională de finanţare a sănătăţii trebuie să identifice regiunile care ar beneficia de o intervenţie care vizează reducerea dizabilităţii premature. Managerul de program îi cere unui consultant în domeniul sănătăţii să elaboreze o propunere folosind un index care să o ajute să ia această decizie. Care dintre următoarele ar servi cel mai bine acestui scop?*

a. Letalitatea cazului
b. Rata brută a mortalităţii
c. Ani de viaţă ajustaţi în funcţie de dizabilităţi
d. Rata de mortalitate standardizată

10 *Următoarele sunt ratele standardizate de mortalitate (SMR) pentru cancerul pulmonar în Anglia:*

	RATURI STANDARDIZATE DE MORTALITATE	
Ocupaţie	1949-60	1968-79
Tâmplari	209	135
zidari	142	118

Pe baza acestor SMR-uri numai *, este posibil să se concluzioneze că:*

a. Numărul deceselor cauzate de cancer pulmonar la dulgheri în anii 1949-60 a fost mai mare decât numărul deceselor cauzate de cancer pulmonar la zidari în aceeaşi perioadă.
b. Mortalitatea proporţională prin cancer pulmonar la zidari în anii 1949-60 a fost mai mare decât mortalitatea proporţională prin cancer pulmonar în acelaşi grup profesional în 1968-79.

c. Rata ajustată în funcţie de vârstă a deceselor cauzate de cancer pulmonar la zidari a fost mai mare în 1949-60 decât a fost în 1968-79.
d. Rata deceselor cauzate de cancer pulmonar la dulgheri în anii 1968-79 a fost mai mare decât s-ar fi aşteptat pentru un grup de bărbaţi de vârste similare în toate ocupaţiile
e. Rata proporţională a mortalităţii prin cancer pulmonar la dulgheri în perioada 1968-1979 a fost de 1,35 ori mai mare decât s-ar fi aşteptat pentru un grup de bărbaţi de vârste similare în toate ocupaţiile.

Întrebările 11, 12 şi 13 se bazează pe informaţiile de mai jos:

Numărul de persoane şi decese din cauza bolii Z în funcţie de grupa de vârstă în comunităţile X şi Y

	COMUNITATEA X		COMUNITATEA Y	
Grupa de vârstă	Nr. persoane	Nr. decese din cauza bolii Z	Nr. persoane	Nr. decese din cauza bolii Z
Tânăr	8.000	69	5.000	48
Bătrân	11.000	115	3.000	60

Calculaţi rata de deces ajustată în funcţie de vârstă pentru boala Z în comunităţile X şi Y prin metoda directă, folosind totalul ambelor comunităţi ca populaţie standard.

11 *Rata de deces ajustată în funcţie de vârstă din boala Z pentru comunitatea X este:*

Mortalitatea proporţională de la boala Z pentru comunitatea Y este: _____

a. 9,6/1.000
b. 13,5/1.000
c. 20,0/1.000
d. 10,8/1.000
e. Nici una dintre cele de mai sus

13 *Which of the following statements regarding direct adjustment is TRUE?*

a. Rata de mortalitate ajustată în funcţie de vârstă a comunităţii X este încă mai mare decât rata mortalităţii din comunitatea Y, în comparaţie cu rata brută a mortalităţii
b. Ratele de mortalitate ajustate în funcţie de vârstă pentru comunitatea X ar trebui utilizate pentru a lua decizii cu privire la alocarea fondurilor pentru îngrijirea spitalicească a moribundului în comunitatea X
c. Pentru ajustarea directă în funcţie de vârstă, ponderea pentru o anumită categorie de vârstă este procentul de decese pentru acel grup de vârstă
d. Pentru ajustarea directă la vârstă, ponderea pentru o anumită categorie de vârstă este numărul de indivizi din populaţia standard pentru acel grup de vârstă
e. Diferenţa dintre ratele de mortalitate ajustate între comunitatea X şi comunitatea Y este întotdeauna atribuită diferenţelor de compoziţie pe vârstă dintre cele două populaţii.

14 *Datele de supraveghere indică faptul că prevalenţa bolilor hepatice cronice în Statele Unite a crescut cu 104% între anii 1990 şi 2008. În timp ce boala hepatică cronică apare la persoane de toate vârstele, cea mai mare rată a mortalităţii apare la persoanele cu vârsta de 65 de ani sau mai mult. Statele Unite au proporţional mai mulţi oameni de 65 de ani sau mai mult decât Ţara X. Ce s-ar întâmpla dacă ratele brute de mortalitate din Statele Unite ar fi standardizate în funcţie de vârstă la populaţia din Ţara X, pentru a compara riscul de deces din cauza bolii hepatice cronice în cele două populaţii?*

o. Rata de mortalitate standardizată pe vârstă pentru Statele Unite ale Americii ar fi mai puţin decât brut rata de mortalitate pentru Statele Unite
b. Rata de mortalitate standardizată pe vârstă pentru Statele Unite ar fi mai mare decât rata brută de mortalitate pentru Statele Unite

c. Rata de mortalitate standardizată pe vârstă pentru Statele Unite ar fi la fel ca brut rata mortalității pentru Statele Unite
d. Rata de mortalitate standardizată pe vârstă pentru Statele Unite nu poate fi utilizată pentru aceasta comparație
e. The age-standardized mortality rate for the United States would be the same as the proportionate mortality rate

15 *Dintre lucrătorii dintr-o fabrică de procesare a peştelui, 30% din toate decesele s-au datorat infarctului miocardic. Dintre lucrătorii dintr-o fabrică de bere, 10% din toate decesele s-au datorat infarctului miocardic. Anchetatorii au ajuns la concluzia că lucrătorii din uzina de procesare a peştelui aveau un risc mai mare de deces din cauza infarctului miocardic decât lucrătorii din fabrică de bere. Aceasta concluzie:*

a. Este corect
b. Poate fi incorect, deoarece se bazează pe mortalitatea proporțională
c. Poate fi incorect, deoarece presupune aceeaşi letalitate pentru infarct miocardic în ambele locuri de muncă
d. May be incorrect because consumed fish oil is protective against death due to myocardial infarction
e. May be incorrect because the prevalence of myocardial infarction in the two groups is not known

Chapter 5

Evaluarea validității și a fiabilității testelor de diagnostic și screening

Un individ normal este o persoană care nu a fost examinată suficient.

-Anonim

Obiectivele de învățare

- Pentru a defini validitatea și fiabilitatea testelor de screening și diagnostic.
- Pentru a compara măsurile de validitate, inclusiv sensibilitatea și specificitatea.
- Pentru a ilustra utilizarea testelor multiple (testare secvenţială şi simultană).
- Pentru a introduce valoare predictivă pozitivă și negativă.
- Pentru a aborda măsurile de fiabilitate, inclusiv acordul procentual și kappa.

Pentru a înțelege cum se transmite și se dezvoltă o boală și pentru a oferi îngrijiri medicale adecvate și eficiente, este necesar să se facă distincția între persoanele din populație care au boala și cele care nu au boala. Aceasta este o provocare importantă, atât din punct de vedere clinic, în care îngrijirea pacientului este problema, cât și în arena sănătății publice, unde programele de prevenire secundară care implică depistarea precoce a bolii prin screening și intervenții sunt desfășurate și unde sunt efectuate studii etiologice pentru a oferi o bază pentru prevenirea primară , dacă este posibil. Prin urmare, calitatea testelor de screening și diagnosticare este o problemă critică. Indiferent dacă testul este un examen fizic, o radiografie toracică, o electrocardiogramă sau un test de sânge sau urină, apare aceeași problemă: *cât de bun este testul în identificarea populațiilor de persoane cu și fără boala în cauză?* Acest capitol abordează întrebarea cum evaluăm calitatea testelor de screening și diagnostic nou disponibile pentru a lua decizii rezonabile cu privire la utilizarea și interpretarea lor.

Variația biologică a populațiilor umane

În utilizarea unui test pentru a face distincţia între indivizii cu rezultate normale şi anormale, este important să înțelegem cum sunt distribuite caracteristicile în populațiile umane.

Fig. 5.1 arată distribuţia cazurilor confirmate nou raportate de infecţie cu virusul hepatitei C în Massachusetts pentru 2009. Putem vedea că există două vârfuri de cazuri de infecţie cu virusul hepatitei C în rândul adulţilor tineri şi persoanelor de vârstă mijlocie. Acest tip de distribuţie, în care există două vârfuri, se numeşte *curbă bimodală* . Distribuţia bimodală permite identificarea ratelor crescute de *cazuri noi* între aceste două grupe de vârstă distincte, care ar putea fi legate de motive diferite. În această situaţie, a existat o creştere dramatică a hepatitei în rândul consumatorilor de droguri injectabile, o practică asociată cu partajarea echipamentului de injectare care a dus la această distribuţie bimodală.

În general, însă, majoritatea caracteristicilor umane nu sunt distribuite bimodal. Fig. 5.2 arată distribuția colesterolului cu lipoproteine cu densitate joasă (LDL-C) atins la participanţii la un studiu clinic pentru a studia siguranța reducerii intensive a LDL-C în comparație cu scăderea mai puțin intensivă a nivelului de LDL-C la pacienţii după sindrom coronarian acut. În această figură, nu există nicio curbă bimodală; ceea ce vedem este o *curbă unimodală* — un singur vârf. Prin urmare, dacă vrem să îi separăm pe cei din grupul care au atins un nivel scăzut sigur de LDL-C, trebuie stabilit un nivel limită de LDL-C sub care oamenii sunt etichetaţi ca atingând „nivelul scăzut sigur" şi peste care nu sunt etichetaţi ca atare. Acest studiu arată că nu există un nivel evident de LDL-C care ar trebui să fie o țintă de tratament. Deși am putea alege o limită pe baza considerentelor statistice, așa cum au arătat autorii acestui studiu, în mod ideal ne-am dori să alegem o limită

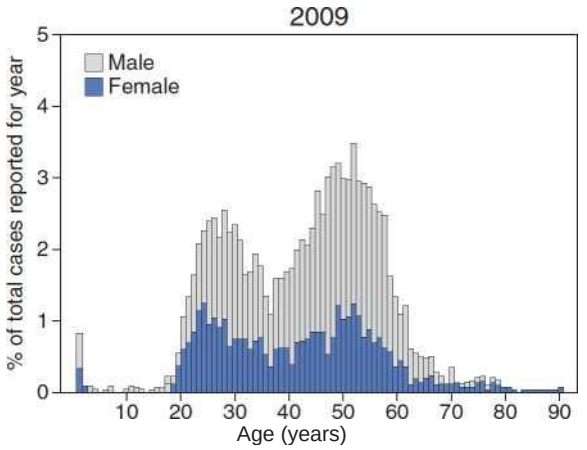
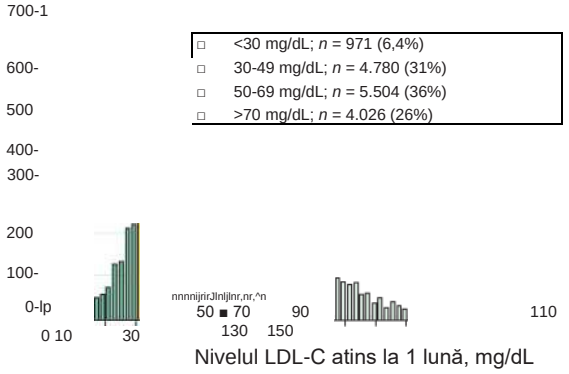


Fig. 5.1 Distribution of newly reported confirmed cases of hepatitis C virus infection in Massachusetts for 2009. (Modified from Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis C virus infection among adolescents and young adults: Massachusetts, 2002-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:537-541.)



Nivelul median de LDL-C a fost de 56 mg/dL (interval intercuartil, 43-70 mg/dL). pentru a converti LDL-C în milimoli pe litru, înmulțiți cu 0,0259.

Fig. 5.2 Distribuția nivelului de colesterol al lipoproteinelor de densitate joasă *(LDL-C) atins calculat* la 1 lună printre pacienții care nu au avut o eficacitate primară sau un eveniment de siguranță prespecificat înainte de eșantion. (Date de la Giugliano RP, Wiviott SD, Blazing MA și colab. Siguranța și eficacitatea pe termen lung a atingerii unor niveluri foarte scăzute de colesterol cu lipoproteine cu densitate joasă: o analiză prespecificată a studiului IMPROVE-IT. *JAMA Cardiol.* 2017;2:547-555.)

pe baza unor informații biologice — adică, am dori să știm că o strategie intensivă de scădere a LDL-C sub nivelul limită ales este asociată cu risc crescut de efecte secundare ale tratamentului ulterioare; evenimente adverse musculare, hepatobiliare și neurocognitive; sau complicații ale bolii; accident vascular cerebral hemoragic, insuficiență cardiacă, cancer și deces necardiovascular. Din păcate, pentru multe caracteristici umane, nu avem astfel de informații care să servească drept ghid în stabilirea acestui nivel.

În oricare dintre distribuțiile – unimodală sau bimodală – este de obicei ușor de făcut distincția între valorile extreme ale anormale și normale. Cu orice tip de curbă, totuși, rămâne incertitudine cu privire la cazurile care se încadrează în zona gri.

Valabilitatea testelor de screening

Valabilitatea unui test este definită ca fiind *capacitatea* sa de a distinge între cine are o boală și cine nu. Validitatea are două componente: sensibilitatea și specificitatea. Sensibilitatea testului este definită ca fiind *capacitatea* testului de a identifica corect pe cei care *au* boala. Specificitatea testului este *definită* ca fiind capacitatea testului de a-i identifica corect pe cei care *nu au* boala.

TESTE CU REZULTATE DIHOTOMICE (POZITIV SAU NEGATIV)

Să presupunem că avem o populație ipotetică de 1.000 de persoane, dintre care 100 au o anumită boală și 900 nu. Este disponibil un test care dă fie rezultate pozitive, fie negative. Dorim să folosim acest test pentru a distinge persoanele care au boala de cele care nu au. Rezultatele obținute prin aplicarea testului la această populație de 1.000 de persoane sunt prezentate în Tabelul 5.1 .

Cât de bun a fost testul? În primul rând, cât de bun a fost testul în identificarea corectă a celor care au avut boala? Tabelul 5.1 indică faptul că din cele 100 de persoane cu boală, 80 au fost identificate corect ca „pozitive" de către test, iar o identificare pozitivă a fost ratată în 20. Astfel, sensibilitatea *testului* , care este definită ca proporție de persoane bolnave care au fost identificate corect ca „pozitive" de către test, este de 80/100 sau 80%.

În al doilea rând, cât de bun a fost testul în identificarea corectă a celor care nu aveau boala? Privind din nou la Tabelul 5.1 , dintre cele 900 de persoane care nu au avut boala, testul a identificat corect 800 ca fiind „negative". Specificitatea testului, care este definită ca proporția de persoane care nu sunt bolnave care sunt identificate corect ca „negative" de către test, este prin urmare de 800/900, sau 89% .

Pentru a calcula sensibilitatea și specificitatea unui test, trebuie să știm cine „cu adevărat" are boala și cine „nu"

dintr-o altă sursă decât testul pe care îl folosim. De fapt, comparăm rezultatele testelor noastre cu

TABLE 5.1 Calculation of the Sensitivity and Specificity of Screening Examinations

Example: Assume a population of 1,000 people, of whom 100 have the disease and 900 do not have the disease. A screening test is used to identify the 100 people who have the disease.

	TRUE CHARACTERISTICS IN THE POPULATION		
Results of Screening	**Have the Disease**	**Do Not Have the Disease**	**Totals**
Positive	80	100	180
Negative	20	800	820
Totals	100	900	1,000

Sensitivity: $\frac{80}{100} = 80\%$

Specificity: $\frac{800}{900} = 89\%$

un standard de aur — o sursă externă de „adevăr" cu privire la starea de boală a fiecărui individ din populație. Uneori, acest adevăr poate fi rezultatul unui alt test care a fost utilizat și, uneori, este rezultatul unui test mai definitiv și adesea mai invaziv (de exemplu, biopsie tumorală, cateterism cardiac sau biopsie tisulară). Cu toate acestea, în viața reală, atunci când folosim un test pentru a identifica persoanele bolnave și nebolnave dintr-o populație, în mod clar nu știm cine are boala și cine nu. (Dacă acest lucru ar fi deja stabilit, testarea ar fi inutilă.) Dar pentru a evalua cantitativ sensibilitatea și specificitatea unui test, trebuie să avem o altă sursă de adevăr cu care să comparăm rezultatele testului.

Tabelul 5.2 compară rezultatele unui test dihotomic (rezultatele sunt fără ambiguitate fie pozitive, fie negative) cu starea reală a bolii. În mod ideal, am dori ca toți subiecții testați să cadă în cele două celule afișate în stânga sus și în dreapta jos pe tabel: persoanele cu boală care sunt corect numite „pozitive " de test *(adevărați pozitivi)* și persoanele fără boală care sunt corect numiți „negative" de test *(adevărate negative)* . Din păcate, acest lucru este rareori sau vreodată. Unele persoane care nu au boala sunt numite în mod eronat „pozitive" de către test *(fals pozitive),* iar unele persoane cu boala sunt numite în mod eronat „negative" *(fals negative).*

De ce sunt importante aceste probleme? Când desfășurăm un program de screening, avem deseori un grup mare de persoane care au depistat pozitiv, incluzând atât persoane care au cu adevărat boala *(adevărate pozitive)* cât și persoane care nu au boala *(fals pozitive)* . Problema rezultatelor *fals pozitive* este importantă, deoarece toți oamenii care au rezultat pozitiv sunt aduși înapoi pentru teste mai sofisticate și mai scumpe sau poate sunt supuși unei proceduri invazive care nu este necesară. Dintre numeroasele probleme care rezultă, prima este o povară pentru sistemul de sănătate. Un altul este anxietatea și îngrijorarea induse la persoanele cărora li s-a spus că au fost testate pozitiv. Dovezi considerabile indică faptul că mulți oameni care sunt etichetați „pozitivi" printr-un test de screening nu au niciodată acea etichetă ștearsă complet, chiar dacă rezultatele unei evaluări ulterioare sunt negative. De exemplu, copiii etichetați „pozitivi" în

TABLE 5.2 Comparison of the Results of a Dichotomous Test With Disease Status

	TRUE CHARACTERISTICS IN THE POPULATION	
Test Results	**Have the Disease**	**Do Not Have the Disease**
Positive	**True Positive (TP):** Have the disease and test positive	**False Positive (FP):** Do not have the disease but test positive
Negative	**False Negative (FN):** Have the disease but test negative	**True Negative (TN):** Do not have the disease and test negative
	Sensitivity = $\frac{TP}{TP + FN}$	**Specificity** = $\frac{TN}{TN + FP}$

un program de screening pentru boli de inima poate fi tratat ca handicapat de către părinţi şi personalul şcolii, chiar şi după ce li s-a spus că testele ulterioare mai definitive au fost negative. În plus, astfel de persoane pot fi limitate în ceea ce priveşte angajarea şi asigurarea prin interpretarea eronată a rezultatelor pozitive ale testelor de screening, chiar dacă testele ulterioare nu reuşesc să susţină nicio constatare pozitivă.

De ce este importantă problema *fals negative* ? Dacă o persoană are boala, dar este informată în mod eronat că rezultatul testului este negativ şi dacă boala este una gravă pentru care este disponibilă o intervenţie eficientă, problema este într-adevăr critică. De exemplu, dacă boala este un tip de cancer care este vindecabil doar în stadiile incipiente, un rezultat fals negativ ar putea reprezenta o condamnare virtuală la moarte. Astfel, importanţa rezultatelor fals-negative depinde de natura şi severitatea bolii pentru care se face screening-ul, de eficacitatea măsurilor de intervenţie disponibile şi dacă eficacitatea este mai mare dacă intervenţia este administrată timpuriu în istoria naturală a bolii.

TESTE DE VARIABILE CONTINUE

Până acum am discutat despre un test cu doar două rezultate posibile: pozitiv sau negativ. Dar testăm adesea pentru o variabilă continuă, cum ar fi tensiunea arterială sau nivelul glucozei din sânge, pentru care nu există un rezultat „pozitiv” sau „negativ” evident. Prin urmare, trebuie luată o decizie în stabilirea unui nivel limită peste care un rezultat al testului este considerat pozitiv şi sub care un rezultat este considerat negativ. Să luăm în considerare diagramele prezentate în Fig. 5.3 .

Fig. 5.3A arată o populaţie de 20 de diabetici şi 20 de non-diabetici care sunt testaţi cu ajutorul unui sânge

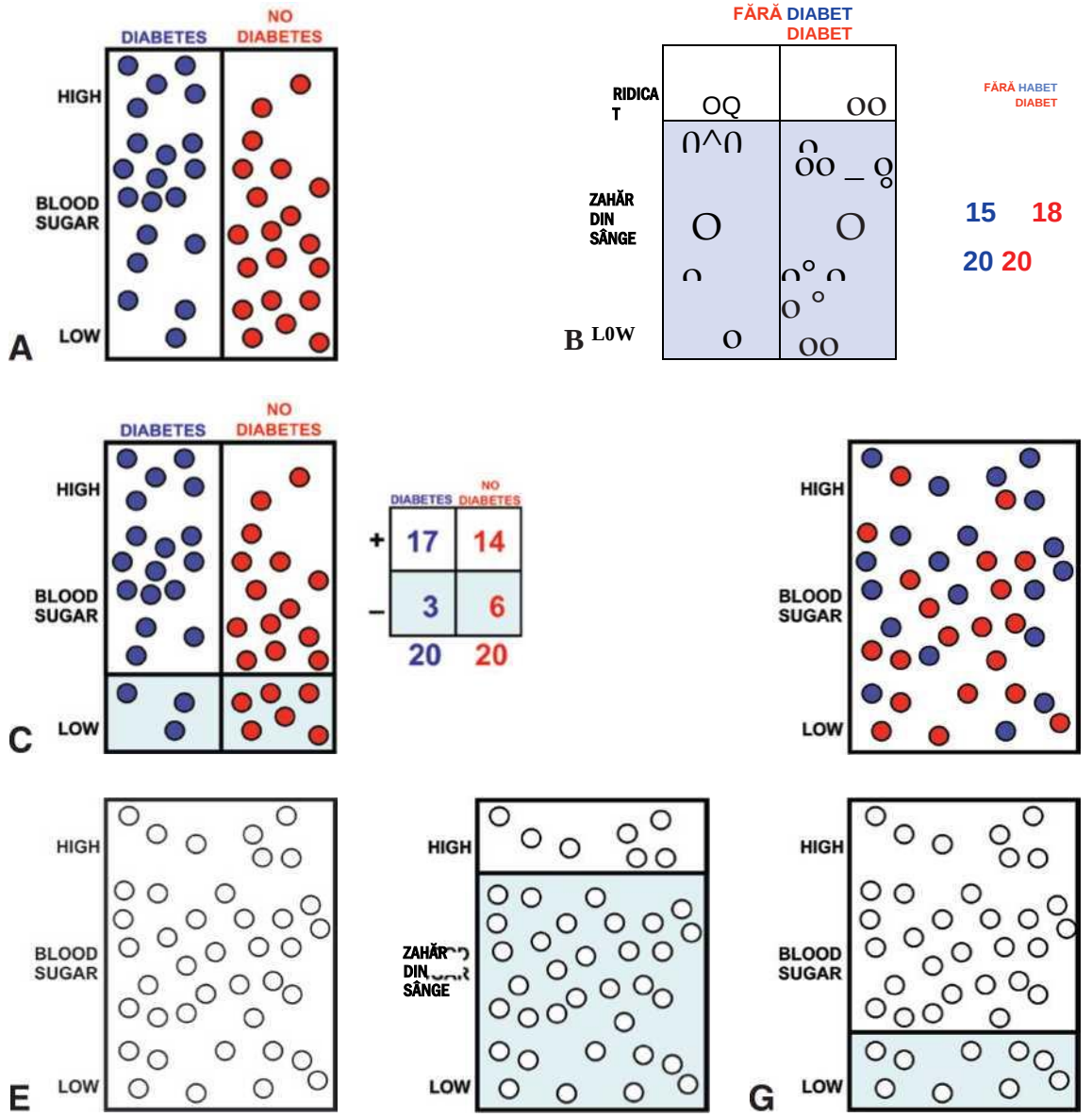


Fig. 5.3 (A la G) Efectele alegerii diferitelor niveluri de limită pentru a defini un rezultat pozitiv al testului la screening-ul pentru diabet folosind un marker continuu, zahărul din sânge, într-o populație ipotetică. (Vezi discuția din text la subtitlul „ Teste ale variabilelor continue ” la pagina 97.)

test de zahăr a cărui scară este prezentată de-a lungul axei verticale de la mare la scăzut. Diabeticii sunt reprezentați prin cercuri albastre, iar cei nediabetici prin cercuri roșii. Vedem că, deși nivelurile de zahăr din sânge tind să fie mai ridicate la diabetici decât la nondiabetici, niciun nivel nu separă clar cele două grupuri; există o oarecare suprapunere între diabetici și nondiabetici la fiecare nivel de zahăr din sânge. Cu toate acestea, trebuie să selectăm un punct de limită, astfel încât cei ale căror rezultate cad peste limita să poată fi numiți „pozitivi” și să poată fi chemați înapoi pentru teste ulterioare, iar cei ale căror rezultate cad sub acest punct să fie numiți „negativi” și să nu fie chemați înapoi pentru teste ulterioare.

Să presupunem că este ales un nivel de limită relativ

ridicat (vezi Fig. 5.3B). În mod clar, mulți dintre diabetici nu vor fi identificați ca pozitivi; pe de altă parte, majoritatea persoanelor care nu au diabet vor fi identificate corect ca fiind negative. Dacă aceste rezultate sunt distribuite pe un tabel 2 **X** 2, sensibilitatea testului folosind acest nivel de limită va fi de 25% (5/20) și specificitatea va fi de 90% (18/20). Deci, majoritatea diabeticilor nu vor fi depistați, dar cei mai mulți non-diabetici vor fi clasificați corect.

Ce se întâmplă dacă se alege un nivel de limită scăzut (vezi Fig. 5.3C)? Foarte puțini diabetici ar fi diagnosticați greșit. Care este, deci, problema? O mare parte a persoanelor care nu au diabet sunt acum identificate ca pozitive de test. După cum se vede în tabelul 2 **X** 2, sensibilitatea este acum de 85% (17/20), dar specificitatea este de doar 30% (6/20).

Dificultatea este că, în lumea reală, nicio linie verticală nu separă diabeticii și non-diabeticii și sunt într-adevăr amestecați împreună (vezi Fig. 5.3D); de fapt, ele nici măcar nu se disting prin cercuri roșii sau albastre (vezi Fig. 5.3E). Deci, dacă se utilizează un nivel de limită ridicat (vezi Smochin. 5.3F), toți cei cu rezultate sub linie vor fi asigurați că nu au boala și nu vor fi urmăriți în continuare; dacă se utilizează limita scăzută (vezi Fig. 5.3G), toți cei cu rezultate deasupra liniei vor fi aduși înapoi pentru testare ulterioară.

Fig. 5.4A prezintă date reale dintr-un raport istoric privind distribuția nivelului de zahăr din sânge la diabetici și nondiabetici. Să presupunem că ar trebui să analizăm această populație. Dacă decidem să setăm nivelul limită astfel încât să identificăm toți diabeticii (sensibilitate 100%), am putea seta nivelul la 80 mg/dL (vezi Fig. 5.4B). Problema este, totuși, că, procedând astfel, îi vom numi pozitivi pe mulți dintre non-diabetici, adică specificitatea va fi foarte scăzută. Pe de altă parte, dacă setăm nivelul la 200 mg/dL (vezi Fig. 5.4C), astfel încât să îi numim negativ pe toți nondiabeticii (specificitate de 100%), acum îi lipsim pe mulți dintre diabeticii adevărați, deoarece sensibilitatea va fi foarte scăzută. Astfel, există un compromis între sensibilitate și specificitate: dacă creștem sensibilitatea prin scăderea nivelului de limită, scadem specificitatea; dacă creștem specificitatea prin creșterea nivelului de cutoff, scădem sensibilitatea. Pentru a cita un înțelept necunoscut: „Nu există un prânz gratuit”.

Dilema implicată în a decide dacă să se stabilească o limită ridicată sau o limită scăzută stă în problema fals pozitive și fals negative care rezultă în urma testării. Este important de reținut că în screening ajungem la grupuri clasificate doar pe baza rezultatelor testelor lor de screening, fie pozitive, fie negative. Nu avem informații cu privire la starea lor reală de boală, care, desigur, este motivul pentru efectuarea screening-ului. De fapt, rezultatele testului de screening nu dau patru grupuri, așa cum se vede în Smochin. 5.5 , ci mai degrabă două grupuri: un grup de persoane care au fost testate pozitiv și un grup care a fost testat negativ. Cei care au fost testați pozitiv vor fi anunțați cu privire la rezultatul testului și li se va cere să revină pentru examinări suplimentare. Celălalt grup, care a fost testat negativ, va fi anunțat că rezultatul testului lor a fost negativ și, prin urmare, nu va fi rugat să revină pentru teste ulterioare (Fig. 5.6).

Alegerea unui nivel de limită ridicat sau scăzut pentru screening depinde, prin urmare, de importanța pe care o acordăm fals pozitive și fals negative. Falsele pozitive sunt asociate cu costuri – emoționale și financiare – precum și cu dificultatea de a „eticheta” o persoană care este testată pozitiv și ulterior se constată că nu are boala. În plus, rezultatele fals pozitive pot reprezenta o povară majoră pentru sistemul de sănătate, în sensul că un grup mare de oameni trebuie adus înapoi pentru un retest, când doar câțiva dintre ei pot avea boala. Pe de altă parte, celor cu rezultate fals negative li se va spune că nu au boala și nu vor fi urmăriți, astfel încât o boală gravă ar putea fi omisă într-un stadiu incipient tratabil. Astfel, alegerea nivelului limită se referă la importanța relativă a pozitivității false și a negativității false pentru boala în cauză.

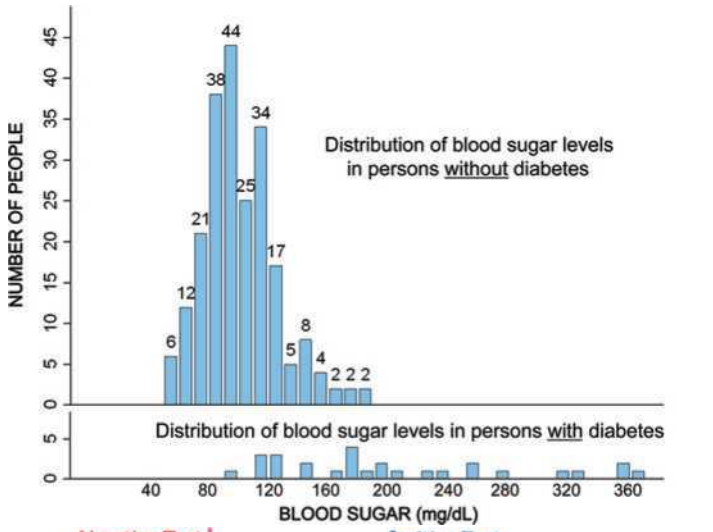
Utilizarea testelor multiple

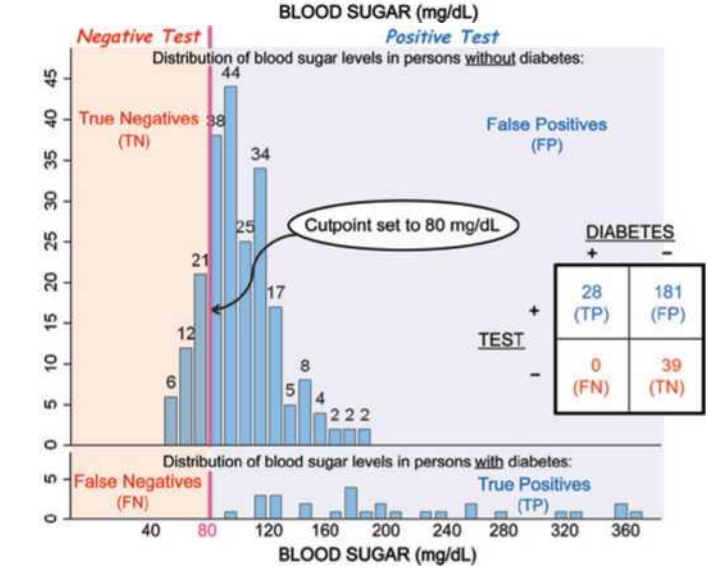
Adesea, la aceleași persoane pot fi aplicate mai multe teste de screening pentru a detecta o boală – fie secvențial (unul după altul), fie simultan (ambele efectuate în același timp). Rezultatele acestor abordări sunt descrise în această secțiune.

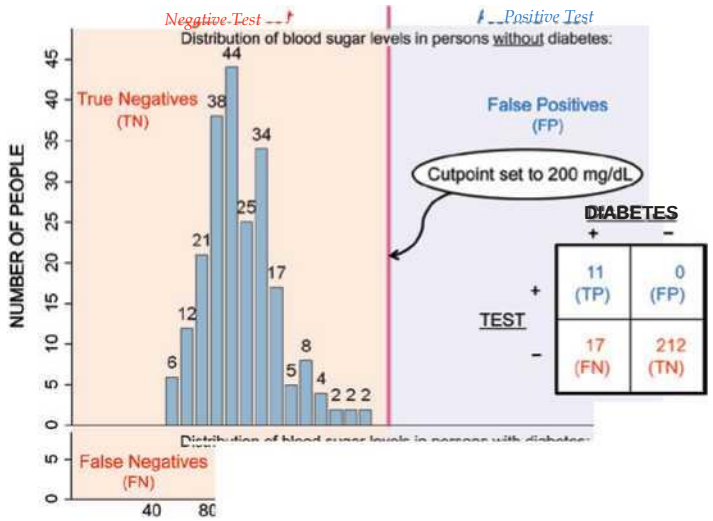
TESTARE SECVENȚIALĂ (ÎN DOUĂ ETAPE).

În screening-ul secvențial (sau în două etape), se efectuează, în general, mai întâi un test mai puțin costisitor, mai puțin invaziv sau mai puțin inconfortabil, iar cei care au depistat pozitiv sunt rechemați pentru testare ulterioară cu un test mai scump, mai invaziv sau mai inconfortabil, care poate avea o sensibilitate și specificitate mai mare. Se speră că aducerea înapoi pentru testare ulterioară numai a

celor care testează pozitiv va reduce problema fals pozitive.


NUMBER OF PEOPLE
Distribution of blood sugar levels in persons without diabetes
Distribution of blood sugar levels in persons with diabetes
BLOOD SUGAR (mg/dL)





HR n nUnfln gg □ ,g ^ TPI nn DQ
120 160 200 240 280 320 360

Distribuția nivelului de zahăr din sânge la **persoanele cu diabet:** n I **Adevărate pozitive**

Fig. 5.4 (A) Distribuția nivelului de zahăr din sânge la pacienții spitalizați cu diabet și fără diabet. (Numărul de persoane cu diabet este afișat pentru fiecare nivel specific de zahăr din sânge în distribuția *[superioară]* pentru persoanele *fără* diabet. Din cauza spațiului limitat, numărul de persoane pentru fiecare nivel specific de zahăr din sânge nu este afișat în distribuția *[inferioară]* pentru persoanele *cu* diabet.) (B) și (C) arată două puncte de reducere diferite ale zahărului din sânge care au fost utilizate în studiu pentru a defini diabetul. Datele din grafice sunt prezentate în partea dreaptă a fiecărui grafic într-un tabel 2 **x** 2. (B) Când un punct de reducere a glicemiei **>** 80 mg/dL este utilizat pentru a defini diabetul în această populație, sensibilitatea testului de screening este de 100%, dar specificitatea este scăzută. (C) Când un punct de reducere a glicemiei **>** 200 mg/dL este utilizat pentru a defini diabetul în această populație, sensibilitatea testului de screening este scăzută, dar specificitatea este de 100%. (A se vedea explicația din text la subtitlul „ Teste variabilelor continue ” la pagina 97.) *FN*, False negative; *FP*, fals pozitive; *TN*, negative adevărate; *TP*, adevărate pozitive. (Modificat din Blumberg M. Evaluating health screening procedures. *Oper Res.* 1957;5:351-360.)

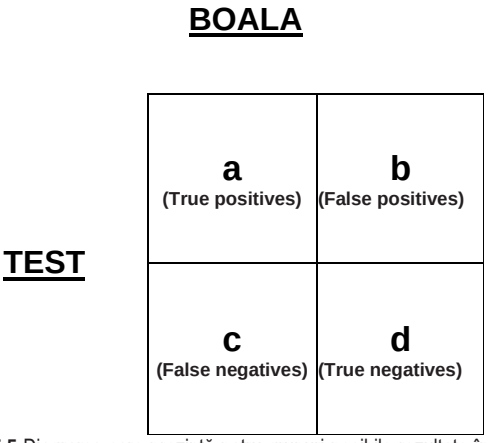


Fig. 5.5 Diagrama care prezintă patru grupuri posibile rezultate în urma screening-ului cu un test dihotomic.

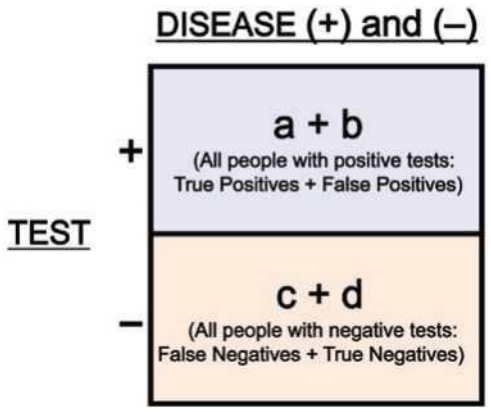


Fig. 5.6 Diagrama care prezintă cele două grupuri de persoane rezultate în urma screening-ului cu un test de screening dihotomic: toate persoanele cu rezultate pozitive ale testului și toate persoanele cu rezultate negative ale testului.

Luați în considerare exemplul ipotetic din Fig. 5.7A , în care o populație este testată pentru diabet folosind un test cu o sensibilitate de 70% și o specificitate de 80%. Cum se obțin datele prezentate în acest tabel? Prevalența bolii în această populație este dată de 5%, astfel încât în populația de 10.000, 500 de persoane au boala. Cu o sensibilitate de 70%, testul va identifica corect 350 din cele 500 de persoane care au boala. Cu o specificitate de 80%, testul va identifica corect ca nediabetici 7.600 din cele 9.500 de persoane care nu suferă de diabet; cu toate acestea, 1.900 dintre aceștI 9.500 vor avea rezultate pozitive. Astfel, un total de 2.250 de persoane vor fi testate pozitiv și vor fi aduse înapoi pentru un al doilea test. (Amintiți-vă că în viața reală nu avem linia verticală care separă diabeticii și nondiabeticii și nu știm că doar 350 dintre cei 2250 au diabet.)

Acum, acele 2.250 de persoane sunt aduse înapoi și examinate folosind un al doilea test (cum ar fi un test de toleranță la glucoză), care, în sensul acestui exemplu, se presupune că are o sensibilitate de 90% și o specificitate de 90%. Fig. 5.7B arată testul 1 împreună cu testul 2, care se ocupă doar de cele 2.250 de persoane care au fost testate pozitiv la primul test de screening și au fost aduse înapoi pentru screening în a doua etapă.

Întrucât 350 de persoane (din cele 2.250) au boala și testul are o sensibilitate de 90%, 315 dintre cei 350 vor fi identificați corect ca pozitivi. Deoarece 1.900 (din 2.250) nu au diabet și specificitatea testului este de 90%, 1.710 din 1.900 vor fi identificați corect ca negativi și 190 vor fi fals pozitivi.

Acum putem calcula *sensibilitatea netă* și *specificitatea netă* a utilizării ambelor teste în secvență. După terminarea ambelor teste, 315 persoane din totalul de 500 de persoane cu diabet zaharat din această populație de 10.000 vor fi numiți corect pozitive: 315/500 = 63% *sensibilitate netă* (care poate fi calculată și prin înmulțirea sensibilității primului test cu sensibilitatea celui de-al doilea test; adică 0,70 = 0.690 = 0.690). Astfel, există o pierdere a sensibilității nete prin utilizarea secvențială a ambelor teste. Pentru a calcula *specificitatea netă* , rețineți că 7.600 de oameni din cei 9.500 din această populație care nu au diabet au fost numiți corect negativi în prima etapă de screening și nu au fost testați în continuare; încă 1.710 dintre cei 9.500 de non-diabetici au fost numiți corect negativi în a doua etapă de screening. Astfel, un total de 7.600 + 1.710 din cei 9.500 de non-diabetici au fost numiți corect negativi: 9.310/9.500 = 98% *specificitate netă* . Astfel, utilizarea ambelor teste în secvență a dus la un câștig în *specificitatea netă* .

TESTARE SIMULTANĂ

Să trecem acum la utilizarea testelor simultane. Presupunem că la o populație de 1.000 de persoane, prevalența unei boli este de 20%. Prin urmare, 200 de oameni au boala, dar nu știm cine sunt. Pentru a identifica cele 200 de persoane care au această boală, examinăm această populație de 1.000 folosind două teste pentru această boală, testul A și testul B, în același timp.

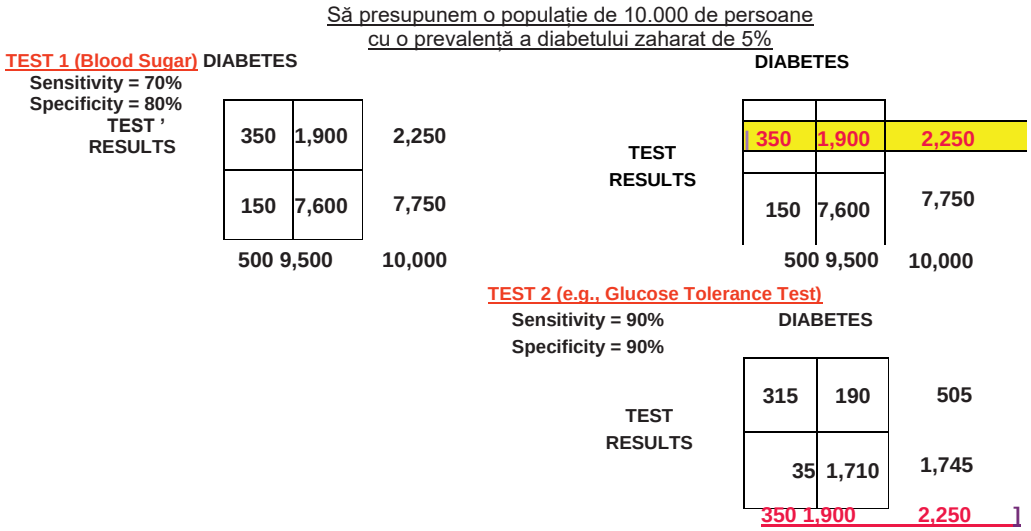


Fig. 5.7 Exemplu ipotetic de program de screening în două etape. (A) Constatări folosind testul 1 la o populație de 10.000 de persoane. (B) Constatări folosind testul 2 la participanții care au fost testați pozitiv utilizând testul 1. (A se vedea explicația din text de la subtitlul „ Testare secvențială (în două etape) " de pe pagina 99.)

timp. Presupunem că sensibilitatea şi specificitatea celor două teste sunt următoarele:

Testul A	*Testul B*
Sensibilitate = 80%	Sensibilitate = 90%
Specificitate = 60%	Specificitate = 90%

SENSIBILITATE NETĂ FOLOSIND DOUĂ TESTE SIMULTANE

Prima întrebare pe care o punem este: „Care este *sensibilitatea netă* folosind testul A şi testul B *simultan?"* Pentru a fi considerată pozitivă şi, prin urmare, inclusă în numărătorul pentru sensibilitatea netă pentru două teste utilizate simultan, o persoană trebuie să fie identificată ca pozitivă prin testul A, testul B sau ambele teste.

Pentru a calcula sensibilitatea netă, să luăm în considerare mai întâi rezultatele screening-ului cu testul A a cărui sensibilitate este de 80%: din cele 200 de persoane care au boala, 160 sunt pozitive la test (Tabelul 5.3). În Fig. 5.8A , ovalul reprezintă cele 200 de persoane care au boala. În Fig. 5.8B cercul roz din interiorul ovalului reprezintă cei 160 care au testat pozitiv cu testul A. Aceste 160 sunt adevăraţii pozitivi folosind testul A.

Luaţi în considerare în continuare rezultatele screening-ului cu testul B a cărui sensibilitate este de 90% (Tabelul 5.4). Din cei 200 de oameni

TABELUL 5.3 Rezultatele screening-ului cu testul A

Rezultatele screening-ului	POPULAȚIA	
	Boala	**Fără Boală**
Pozitiv	**(160)**	320
Negativ	40	480
Totaluri	200	800
	Sensibilitate = 80%	**Specificitate** = 60%

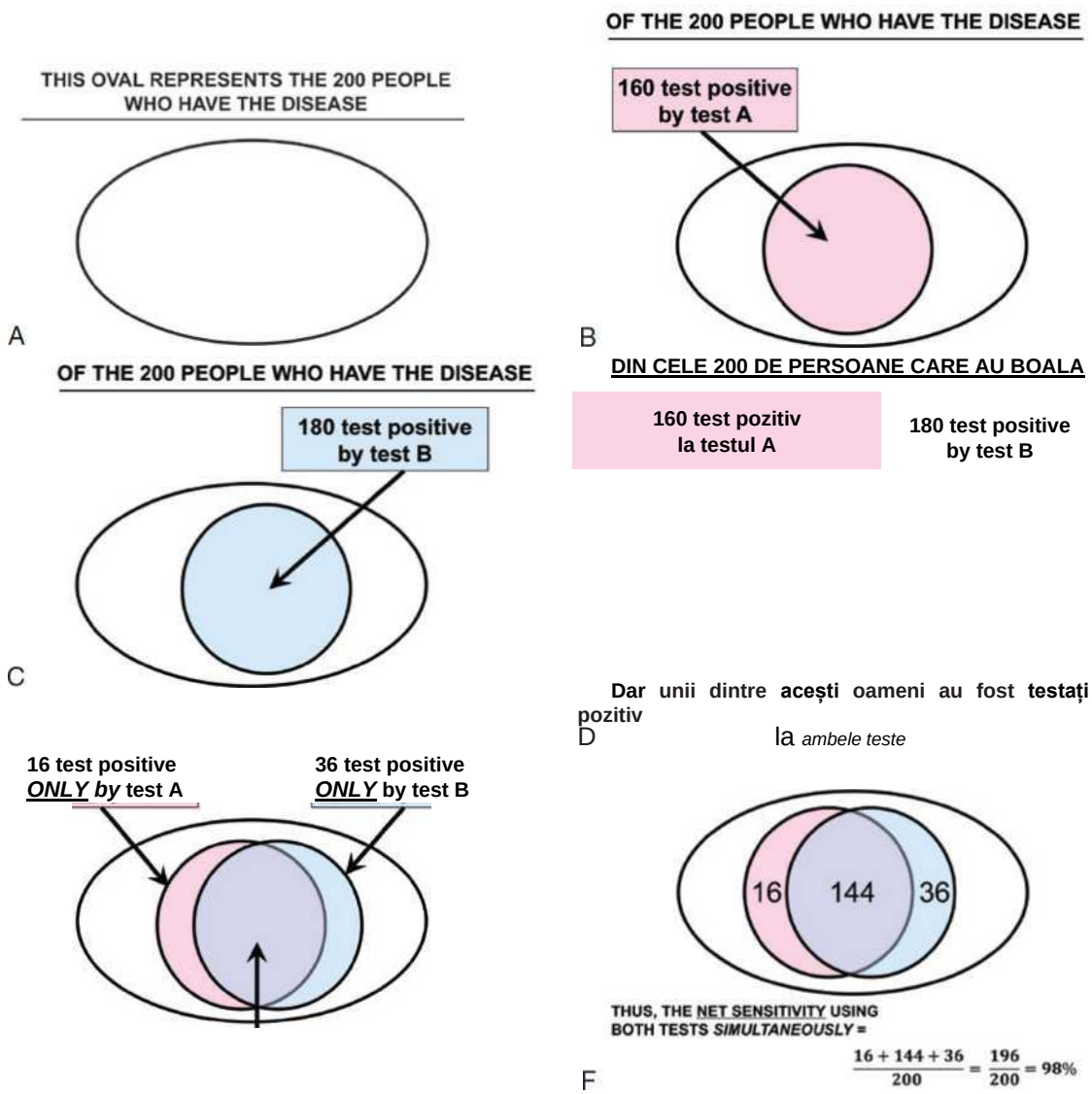

THIS OVAL REPRESENTS THE 200 PEOPLE WHO HAVE THE DISEASE
A
OF THE 200 PEOPLE WHO HAVE THE DISEASE
160 test positive by test A
B
OF THE 200 PEOPLE WHO HAVE THE DISEASE
180 test positive by test B
C
DIN CELE 200 DE PERSOANE CARE AU BOALA
160 test pozitiv la testul A
180 test positive by test B
Dar unii dintre acești oameni au fost testați pozitiv
D
la ambele teste
16 test positive ONLY by test A
36 test positive ONLY by test B
16
144
36
THUS, THE NET SENSITIVITY USING BOTH TESTS SIMULTANEOUSLY =
$\frac{16+144+36}{200} = \frac{196}{200} = 98\%$
F
144 test pozitiv AMBĂ la testul A și testul B

Fig. 5.8 (A to F) Net sensitivity: hypothetical example of simultaneous testing. (See explanation in the text under the subheading "Net Sensitivity Using Two Simultaneous Tests" on page 102.)

care au boala, 180 de persoane sunt testate pozitiv la testul B. În Fig. 5.8C , ovalul reprezintă din nou cele 200 de persoane care au boala. Cercul albastru din oval reprezintă cei 180 care au testat pozitiv cu testul B. Acești 180 sunt adevărații pozitivi folosind testul B.

Pentru a calcula numărătorul pentru sensibilitatea netă, nu putem adăuga doar numărul de persoane care au fost testate pozitiv cu testul A la cele care au fost testate pozitiv cu testul B, deoarece unele persoane au fost testate pozitiv la ambele teste. Acești oameni sunt arătați în levănțică prin zona de suprapunere a celor două cercuri și nu vrem să-i numărăm de două ori (vezi Fig. 5.8D). Cum

determinăm câţi oameni au fost testaţi pozitiv la ambele teste?

TABELUL 5.4 Rezultatele screening-ului cu testul B

Rezultatele screening-ului	POPULAȚIA	
	Boala	**Fără Boală**
Pozitiv	**(180)**	80
Negativ	20	720
Totaluri	200	800

Sensibilitate = 90% **Specificitate =** 90%

TABELUL 5.5 Rezultatele screening-ului cu testul A

Screening	Rezultate ale POPULAȚIA	
	Boala	**Fără Boală**
Pozitiv	160	320
Negativ	40	**(480)**
Totaluri	200	800

Sensibilitate = 80% **Specificitate =** 60%

Testul A are o sensibilitate de 80% şi astfel identifică drept pozitiv 80% din cei 200 care au boala (160 de persoane). Testul B are o sensibilitate de 90%. Prin urmare, identifică ca fiind pozitive 90% din aceleaşi 160 de persoane care sunt identificate prin testul A (144 de persoane). Astfel, atunci când testele A şi B sunt utilizate simultan, 144 de persoane sunt identificate ca fiind pozitive de ambele teste (vezi Fig. 5.8E).

Amintiţi-vă că testul A a identificat corect 160 de persoane cu boală ca fiind pozitive. Deoarece 144 dintre ei au fost identificaţi de ambele teste, 160 — 144 sau 16 persoane au fost identificate corect *doar* prin testul A.

Testul B a identificat corect 180 din cele 200 de persoane cu boala ca fiind pozitive. Deoarece 144 dintre ei au fost identificaţi de ambele teste, 180 — 144 sau 36 de persoane au fost identificate corect *doar* prin testul B. Astfel, aşa cum se vede în Smochin. 5.8 , folosind testele A şi B simultan,

$$\text{Sensibilitate netă} = \frac{16 + 144 + 36}{200} = \frac{196}{200} = 98\%$$

SPECIFICITATE NETĂ FOLOSIND DOUA TESTE SIMULTANE

Următoarea întrebare este: „Care este *specificitatea reţelei* folosind testul A şi testul B *simultan?"* Pentru a fi inclusă în numărătorul pentru specificitatea netă pentru două teste utilizate simultan, o persoană trebuie să fie identificată ca *negativă de ambele teste*. Pentru a calcula numărătorul pentru specificitatea netă, trebuie deci să determinăm câţi oameni au avut rezultate negative la ambele teste. Cum facem asta?

Testul A are o specificitate de 60% şi astfel identifică corect 60% din cei 800 care nu au boala (480 de persoane; Tabel 5.5). În Fig. 5.9A , ovalul reprezintă cele 800 de persoane care nu au boala. Cercul verde din interiorul ovalului în Fig. 5.9B reprezintă cele 480 de persoane care testează negativ cu testul A. Acestea sunt adevăratele negative folosind testul A.

Testul B are o specificitate de 90% şi astfel identifică drept negativ 90% din cele 800 de persoane care nu au boala (720 de persoane; Tabel 5.6). iar cercul galben înăuntru Fig. 5.9C). Cu toate acestea, pentru a fi numite negative la testele simultane, numai persoanele care au fost negative la ambele teste sunt considerate a fi avut rezultate negative (vezi Fig. 5.9D). Aceşti oameni sunt afişaţi în verde deschis prin suprapunerea celor două cercuri. Testul B identifică, de asemenea, ca negativ 90% din aceleaşi 480 de persoane identificate ca negative de testul A (432 de persoane). Astfel, după cum arată cercurile suprapuse, atunci când testele A şi B sunt utilizate simultan, 432 de persoane sunt identificate ca fiind negative de ambele teste (vezi Fig. 5.9E).

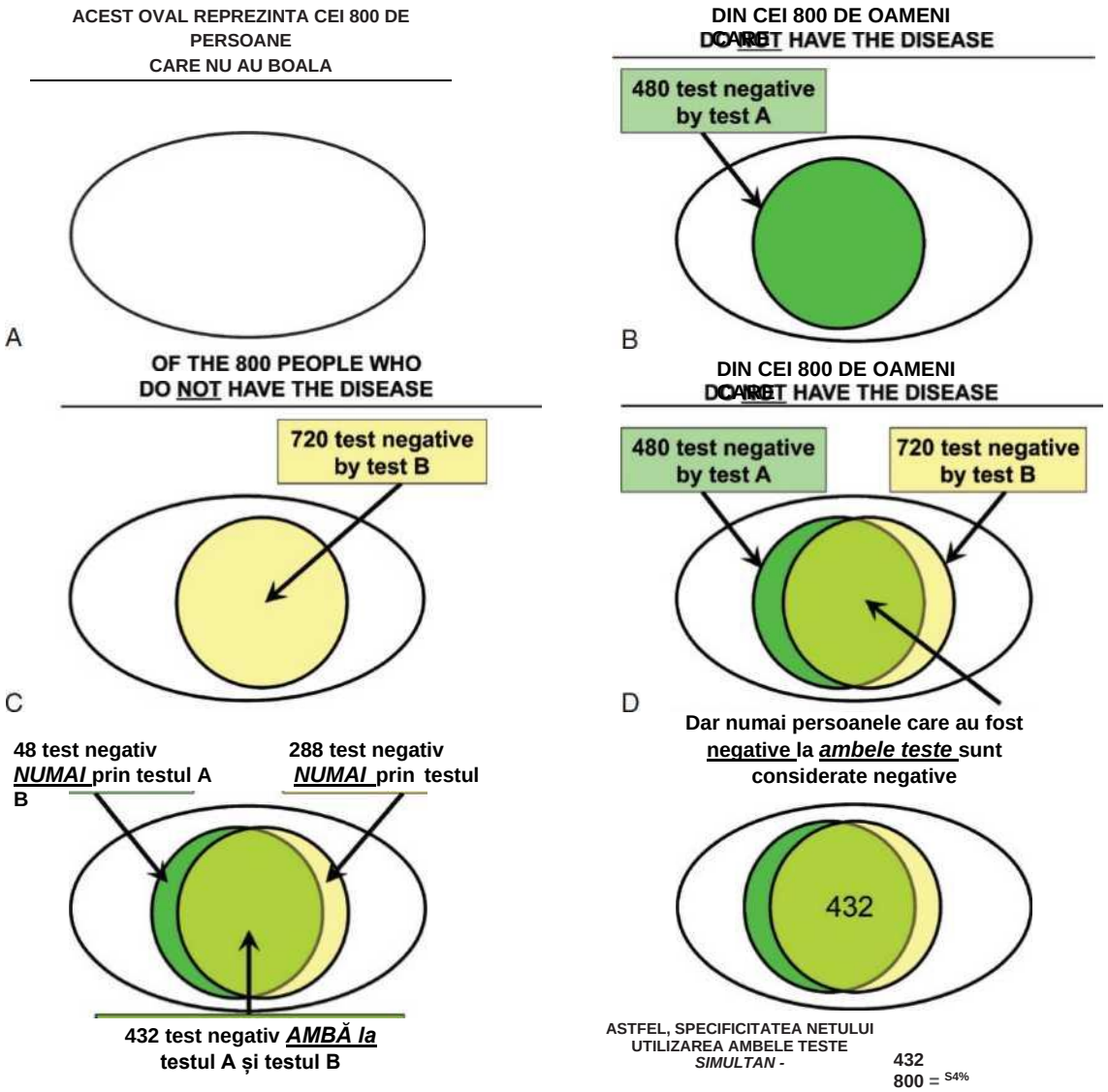

ACEST OVAL REPREZINTA CEI 800 DE PERSOANE
CARE NU AU BOALA
A
DIN CEI 800 DE OAMENI
CARE NU AU BOALA
480 test negative by test A
B
OF THE 800 PEOPLE WHO DO NOT HAVE THE DISEASE
720 test negative by test B
C
DIN CEI 800 DE OAMENI
CARE NU AU BOALA
480 test negative by test A
720 test negative by test B
D
48 test negativ NUMAI prin testul A
288 test negativ NUMAI prin testul B
Dar numai persoanele care au fost negative la ambele teste sunt considerate negative
432
432 test negativ AMBĂ la testul A și testul B
ASTFEL, SPECIFICITATEA NETULUI UTILIZAREA AMBELE TESTE SIMULTAN -
432
800 = S4%

Fig. 5.9 (A la F) Specificitatea net: exemplu ipotetic de testare simultană. (A se vedea explicația din text la subtitlul „ Specificitatea netă Utilizarea a două teste simultane ” pe pagina 104.)

Astfel, atunci când testele A și B sunt utilizate simultan (vezi Fig. 5.9F),

$$\text{Specificitatea netă} = \frac{432}{800} = 54\%$$

Prin urmare, atunci când sunt utilizate două teste simultane, există un câștig net în sensibilitate (de la 80% utilizând testul A și 90% folosind testul B la 98% utilizând ambele teste simultan). Cu toate acestea, există o pierdere netă de specificitate (net specificitate = 54%) comparativ cu utilizarea oricărui test singur (specificitate de 60% folosind testul A și 90% folosind testul B).

COMPARAȚIA TESTĂRILOR SIMULTANE ȘI SECVENTIALE

Într-un cadru clinic, testele multiple sunt adesea utilizate simultan . De exemplu, un pacient internat într-un spital poate avea o serie de teste efectuate în momentul internării. Când mai multe teste sunt utilizate simultan

TABELUL 5.6 Rezultatele screening-ului cu testul B

Rezultatele screening-ului	POPULAȚIA	
	Boala	**Fără Boală**
Pozitiv	180	80
Negativ	20	**(720)**
Totaluri	200 Sensibilitate = 90%	800 **Specificitate =** 90%

pentru a detecta o anumită boală, se consideră, în general, că individul a fost testat „pozitiv" dacă el sau ea are un rezultat pozitiv la *unul* sau mai multe dintre teste. Individul este considerat a fi testat „negativ" dacă el sau ea este negativ la *toate* testele. Efectele unei astfel de abordări de testare asupra sensibilității și specificității diferă de cele care rezultă din testarea secvențială. În testarea secvențială, atunci când retestăm pe cei care au fost testați pozitiv la primul test, există o pierdere în sensibilitatea netă și un câștig în specificitatea netă. În testarea simultană, deoarece o persoană care testează pozitiv la *unul* sau mai multe teste este considerată pozitivă, există un câștig în sensibilitatea netă. Cu toate acestea, pentru a fi considerată negativă, o persoană ar trebui să testeze negativ la *toate* testele efectuate. Ca urmare, există o pierdere a specificității nete.

În rezumat, după cum am văzut anterior, atunci când sunt utilizate două teste secvențiale și cei care testează pozitiv la primul test sunt aduși pentru al doilea test, există o pierdere netă de sensibilitate, dar un câștig net de specificitate, în comparație cu oricare dintre testele singure. Cu toate acestea, atunci când sunt utilizate două teste simultane, există un câștig net în sensibilitate și o pierdere netă în specificitate, în comparație cu oricare dintre testele singure.

„Uau, prea multe informații."

Fig. 5.10 „Uau , *prea* multe informații." Un medic comentează informații excesive. (Alex Gregory/The New Yorker Collection/The Cartoon Bank.)

Având în vedere aceste rezultate, decizia de a utiliza - teste consecutive sau simultane se bazează adesea atât pe obiectivele testării, inclusiv dacă testarea este efectuată în scopuri de screening sau diagnostic, cât și pe considerații practice legate de mediul în care se efectuează testarea, inclusiv durata ședерii în spital, costurile și gradul de invazivitate al fiecăruia dintre teste, precum și gradul de asigurare a unei terțe părți. Fig. 5.10 arată un medic care se confruntă cu supraîncărcarea de informații percepută.

Valoarea predictivă a unui test

Până acum ne-am întrebat: „Cât de bun este testul în identificarea persoanelor cu boală și a celor fără boală?" Aceasta este o problemă importantă, în special în screeningul populațiilor libere care nu prezintă simptome ale bolii evaluate. De fapt, întrebăm: „Dacă analizăm o populație, ce proporție de persoane care au boala va fi identificată corect?" Acesta este în mod clar un aspect important de sănătate publică. În cadrul clinic, totuși, o întrebare diferită poate fi importantă pentru clinician: dacă rezultatele testelor sunt pozitive la acest pacient, care este probabilitatea ca acest pacient să aibă boala? Aceasta se numește *valoarea predictivă pozitivă* (PPV) a testului. Cu alte cuvinte, ce proporție dintre pacienții testați pozitiv au de fapt boala în cauză? Pentru a calcula PPV, împărțim numărul de pozitive adevărate la

numărul total de persoane testate pozitive (pozitive adevărate + pozitive false).

Să revenim la exemplul prezentat în Tabelul 5.1 , în care este examinată o populaţie de 1.000 de persoane. După cum se vede în Tabelul 5.7 , un tabel 2 X 2 arată rezultatele unui test de screening dihotomic în acea populaţie. Din cei 1.000 de subiecţi, 180 au un rezultat pozitiv la test; dintre aceşti 180 de subiecţi, 80 au boala. Prin urmare, PPV este 80/180, sau 44%.

O întrebare paralelă poate fi pusă despre rezultatele testelor negative: „Dacă rezultatul testului este negativ, care este probabilitatea ca acest pacient să nu aibă boala?" Aceasta se numeşte *valoarea predictivă negativă* (VAN) a testului. Se calculează împărţind numărul de negative adevărate la toţi cei care au fost testaţi negativ (negative adevărate + negative false). Privind din nou exemplul din Tabelul 5.7 , 820 de persoane au un rezultat negativ al testului, iar dintre aceştia, 800 nu au boala. Astfel, VAN este 800/820, sau 98%.

Fiecare test pe care îl efectuează un clinician - anamneză, examen fizic, teste de laborator, raze X, electrocardiograme şi alte proceduri - este utilizat pentru a spori probabilitatea de a face diagnosticul corect. Ceea ce vrea el sau ea să ştie după administrarea unui test unui pacient este: „Având în vedere acest rezultat pozitiv al testului, care este probabilitatea ca pacientul să aibă boala?"

Spre deosebire de sensibilitatea şi specificitatea testului, care poate fi considerată caracteristică testului utilizat, PPV este afectat de doi factori: prevalenţa *bolii* în populaţia testată şi, atunci când boala este rar întâlnită, *specificitatea* testului utilizat. Ambele relaţii sunt discutate în secţiunile următoare.

RELAŢIA DINTRE VALOAREA PREDICTIVĂ POZITIVĂ ŞI PREVALENŢA BOLII

În discuţia care urmează despre valoarea predictivă, termenul *valoare predictivă* este folosit pentru a desemna valoarea predictivă *pozitivă* a testului.

Relaţia dintre valoarea predictivă şi *prevalenţa bolii* poate fi văzută în exemplul dat în Masă 5.8 . Mai întâi, să ne îndreptăm atenţia către partea de sus a mesei. Să presupunem că folosim un test cu o sensibilitate de 99% şi o specificitate de 95% la o populaţie de 10.000 de persoane la care prevalenţa bolii este de 1%. Deoarece prevalenţa este de 1%, 100 din cele 10.000 de persoane au boala şi 9.900 nu. Cu o sensibilitate de 99%, testul identifică corect 99 din cele 100 de persoane care au boala. Cu o specificitate de 95%, testul identifică corect drept negativ 9.405 din cele 9.900 de persoane care nu au boala. Astfel, în această populaţie cu o prevalenţă de 1%, 594 de persoane sunt identificate pozitiv la test (99 + 495). Cu toate acestea, dintre aceste 594 de persoane, 495 (83%) sunt fals pozitivi şi, prin urmare, PPV este de 99/594, sau doar 17%.

Să aplicăm acum acelaşi test – cu aceeaşi sensibilitate şi specificitate – la o populaţie cu o prevalenţă mai mare a bolii, 5%, aşa cum se observă în partea inferioară a

TABLE 5.7 **Predictive Value of a Test**

Results of Screening	POPULATION: Disease	POPULATION: No Disease	Totals	
Positive	80	100	180	Positive predictive value = 80 / 180 = 44%
Negative	20	800	820	Negative predictive value = 800 / 820 = 98%
Totals	100	900	1,000	

TABLE 5.8 Relationship of Disease Prevalence to Positive Predictive Value

EXAMPLE: SENSITIVITY = 99%, SPECIFICITY = 95%

Disease Prevalence	Test Results	Sick	Not Sick	Totals	Positive Predictive Value
1%	+	99	495	594	99 / 594 = 17%
	—	1	9,405	9,406	
	Totals	100	9,900	10,000	
5%	+	495	475	970	495 / 970 = 51%
	—	5	9,025	9,030	
	Totals	500	9,500	10,000	

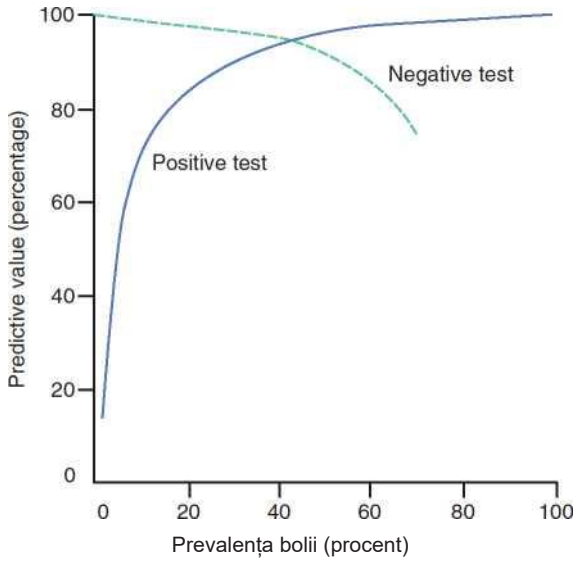


Fig. 5.11 Relația dintre prevalența bolii și valoarea predictivă într-un test cu sensibilitate de 95% și specificitate de 95%. (Din Mausner JS, Kramer S. *Mausner și Bahn Epidemiology: An Introductory Text.* Phila delphia: WB Saunders; 1985:221.)

Tabelul 5.8 . Folosind calcule similare cu cele utilizate în partea de sus a tabelului, PPV este acum de 51%. Astfel, prevalența mai mare în populația testată a dus la o creștere marcată a PPV folosind același test. Fig. 5.11 arată relația dintre prevalența bolii și valoarea predictivă dintr-un exemplu clasic. În mod clar, cea mai mare parte a câștigului în valoare predictivă are loc cu creșteri ale prevalenței la cele mai scăzute rate de prevalență a bolii.

De ce ar trebui să ne preocupe relația dintre valoarea predictivă și prevalența bolii? După cum am văzut, cu cât prevalența este mai mare, cu atât valoarea predictivă este mai mare. Prin urmare, un program de screening este cel mai productiv și mai rentabil dacă este direcționat către o populație țintă cu risc ridicat. Screeningul unei populații totale pentru o boală relativ rar întâlnită poate fi o utilizare irosită a resurselor și poate genera puține cazuri nedetectate anterior în raport cu cantitatea de efort implicată. Cu toate acestea, dacă un subset cu risc ridicat poate fi identificat și screening-ul poate fi direcționat către acest grup, este probabil ca programul să fie mult mai productiv. În plus, o populație cu risc ridicat poate fi mai motivată să participe la un astfel de program de screening și mai probabil să ia măsurile recomandate dacă rezultatele lor de screening sunt pozitive.

Relația dintre valoarea predictivă și prevalența bolii mai arată că rezultatele oricărui test trebuie interpretate în contextul prevalenței bolii în populația din care provine subiectul. Un exemplu interesant este observat cu măsurarea nivelului de **a** -fetoproteinei serice materne (MSAFP) pentru diagnosticul prenatal al spinei bifide. Fig. 5.12 prezintă distribuția nivelurilor de MSAFP în sarcinile normale neafectate și în sarcinile în care fătul are sindromul Down; spina bifida, care este un defect de tub neural; sau anencefalie. În scopul acestui exemplu, ne vom concentra pe curbele pentru sarcinile neafectate și spina bifida. Deși distribuția acestor două curbe este bimodală, există un interval în care curbele se suprapun și, în acest interval, este posibil să nu fie întotdeauna clar căreia curbă îi aparțin mama și fătul. Dacă MSAFP este în intervalul superior pentru o sarcină neafectată, adevărata prevalență a spinei bifida va fi scăzută pentru același interval. Astfel, o astfel de suprapunere în MSAFP în sarcinile neafectate și cele cu fetuși cu spina bifida a condus la testul să aibă un PPV foarte scăzut, de doar 2% până la 6%. [1]

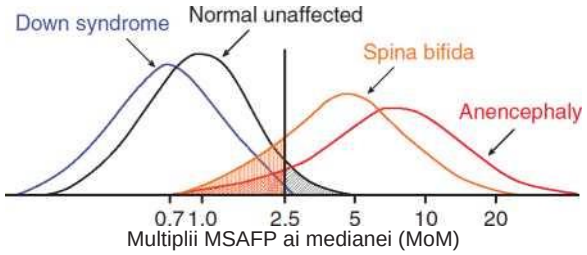


Fig. 5.12 Distribuția alfa-fetoproteinei serice materne *(MSAPF)* pentru sarcinile unice la 15 până la 20 de săptămâni. Se așteaptă ca valoarea limită a ecranului de 2,5 multipli ai medianei să conducă la o rată fals pozitivă de până la 5% *(zonă haşurată neagră)* și rate fals negative de până la 20% pentru spina bifida *(zonă haşurată portocalie)* și 10% pentru anencefalie *(zonă haşurată roşie)*. (Modificat din Diagnosticul prenatal. În: Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, etal, eds. *Williams Obstetrics.* Ed. 24. New York: McGraw-Hill; 2013. http://accessmedicine.mhmedical.com.ezp.welch.jhmi.edu/ content.aspx?bookid = 1057&sectionid = 59789152 . Accesat 19 iunie 2017.)

Este posibil ca acelaşi test să aibă o valoare predictivă foarte diferită atunci când este administrat unei populaţii cu risc ridicat (prevalenţă ridicată) sau unei populaţii cu risc scăzut (prevalenţă scăzută). Acest lucru are implicaţii clinice clare: o femeie poate lua decizia de a întrerupe o sarcină, iar un medic poate formula sfaturi unei astfel de femei pe baza rezultatelor testului. Totuşi, acelaşi rezultat al testului poate fi interpretat diferit , în funcţie de faptul că femeia provine dintr-un grup de femei cu risc ridicat sau cu risc scăzut, ceea ce se va reflecta în PPV-ul testului. În consecinţă, în sine, rezultatul testului poate să nu fie suficient pentru a servi drept ghid fără a ţine cont de celelalte consideraţii descrise.

Următoarele exemple adevărate evidenţiază importanţa acestei probleme:

Şeful unui sindicat al pompierilor a consultat un cardiolog universitar, deoarece medicul pompierilor citise un articol dintr-un jurnal medical de top în care se raporta că o anumită constatare electrocardiografică era foarte predictivă pentru o boală coronariană gravă, în general nerecunoscută. Pe baza acestui articol, medicul departamentului de pompieri a descalificat mulţi pompieri tineri, apţi de muncă, din serviciul activ. Cardiologul a citit lucrarea şi a constatat că studiul a fost efectuat pe pacienţi internaţi.

Care a fost problema? Deoarece pacienţii internaţi au o prevalenţă mult mai mare a bolilor de inimă decât un grup de pompieri tineri, apţi de muncă, medicul de la pompieri a luat în mod eronat valoarea predictivă ridicată obţinută în studierea unei populaţii cu prevalenţă ridicată şi a aplicat-o în mod necorespunzător unei populaţii cu prevalenţă scăzută de pompieri sănătoşi, la care acelaşi test ar avea de fapt o valoare predictivă mult mai mică.

Iată un alt exemplu:

Un medic şi-a vizitat medicul internist general pentru un examen medical anual regulat, care a inclus o examinare a scaunului pentru sânge ocult. Una dintre cele trei probe de scaun examinate în test a fost pozitivă. Medicul internist i-a spus medicului-pacient că rezultatul nu are nicio semnificaţie, deoarece întâlnea în mod regulat multe rezultate fals pozitive la teste în practica sa ocupată. Testul a fost repetat pe trei probe noi de scaun, iar toate cele trei probe noi au fost acum negative. Cu toate acestea, simţind îngrijorările persistente ale pacientului său, internistul şi-a trimis medicul-pacient la un gastroenterolog. Gastroenterologul a spus: „Din experienţa mea, constatarea pozitivă a scaunului este gravă. O astfel de descoperire este aproape întotdeauna asociată cu tulburări gastro-intestinale patologice. Rezultatele negative ale testelor ulterioare nu înseamnă nimic, pentru că ai putea avea o tumoare care sângerează doar intermitent. ”

Cine a avut dreptate in acest episod? Răspunsul este că atât medicul internist general cât şi medicul gastroenterolog au avut dreptate. Internist şi-a oferit evaluarea valorii predictive pe baza experienţei sale în practica sa medicală generală - o populaţie cu o prevalenţă scăzută a bolilor gastrointestinale grave. Pe de altă parte, gastroenterologul şi-a dat evaluarea valorii predictive a testului pe baza experienţei sale în practica sa de trimitere - o practică în care majoritatea pacienţilor sunt trimişi din cauza probabilităţii de apariţie a bolilor gastrointestinale grave, o populaţie cu prevalenţă ridicată.

RELAȚIA DINTRE VALOAREA PREDICTIVĂ POZITIVĂ ȘI SPECIFICAȚIA TESTULUI

În discuţia care urmează, termenul *valoare predictivă* este folosit pentru a desemna PPV-ul testului.

Un al doilea factor care afectează valoarea predictivă a unui test este *specificitatea* testului. Exemple în acest sens sunt prezentate mai întâi în formă grafică şi apoi în formă tabelară. Fig. 5.13A până la D diagramează rezultatele screening-ului a

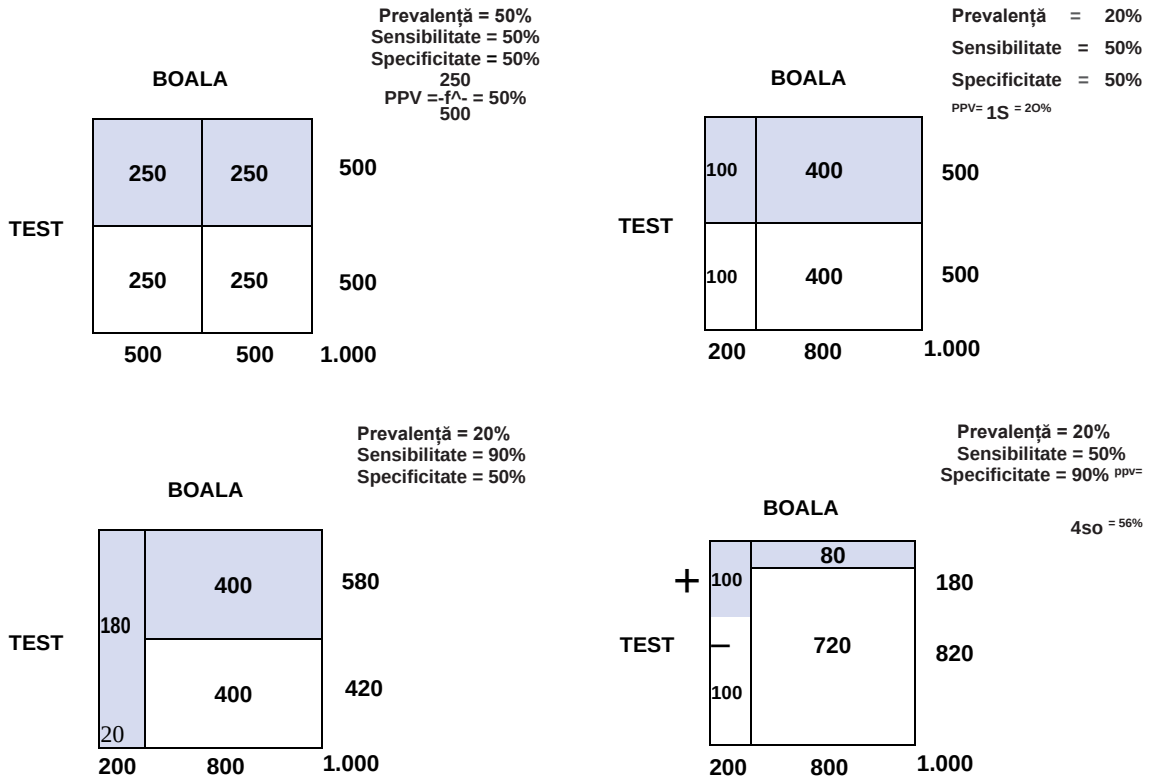


Fig. 5.13 (A la D) Relația dintre specificitatea și valoarea predictivă pozitivă *(PPV).* (Vezi explicația din text la subtitlul „ Relația dintre Valoarea predictivă pozitivă și specificitatea testului " on pagina 109.)

populație; cu toate acestea, tabelele 2 **X** 2 din aceste figuri diferă de cele prezentate în figurile anterioare. Fiecare celulă este desenată cu dimensiunea ei proporțională cu populația pe care o reprezintă. În fiecare figură, celulele care reprezintă persoanele care au fost testate pozitiv sunt umbrite în albastru; acestea sunt celulele care vor fi utilizate la calcularea PPV.

Fig. 5.13A prezintă populația de bază examinată care este utilizată în discuția noastră: o populație de 1.000 de persoane la care prevalența este de 50%; astfel 500 de persoane au boala și 500 nu. Analizând această cifră, presupunem de asemenea că testul de screening care a fost utilizat are o sensibilitate de 50% și o specificitate de 50%. Deoarece 500 de persoane au fost testate pozitiv, iar 250 dintre acestea au boala, valoarea predictivă este de 250/500, sau 50%.

Din fericire, prevalența majorității bolilor este mult mai mică de 50%; avem de-a face în general cu boli relativ rare. Prin urmare Fig. 5.13B presupune o prevalență mai mică de 20% (deși chiar și aceasta ar fi o prevalență neobișnuit de mare pentru majoritatea bolilor). Atât sensibilitatea cât și specificitatea rămân la 50%. Acum doar 200 din cei 1.000 de oameni au boala, iar linia verticală care separă persoanele bolnave de cele nebolnave este deplasată spre stânga. Valoarea predictivă este acum calculată ca 100/500 sau 20%.

Având în vedere că examinăm o populație cu o rată de prevalență mai scăzută, putem îmbunătăți valoarea predictivă? Care ar fi efectul asupra valorii predictive dacă am crește sensibilitatea testului? Fig. 5.13C arată rezultatele când lăsăm prevalența la 20% și specificitatea la 50%, dar creștem sensibilitatea la 90%. Valoarea predictivă este acum 180/580, sau 31% - o creștere modestă.

Ce se întâmplă dacă, în loc să creștem sensibilitatea testului, îi creștem specificitatea? Fig. 5.13D arată

rezultatele când prevalenţa rămâne de 20% şi sensibilitatea rămâne de 50%, dar specificitatea este crescută la 90%. Valoarea predictivă este acum 100/180, sau 56%. Astfel, o creştere a specificităţii a dus la o creştere mult mai mare a valorii predictive decât aceeaşi creştere a sensibilităţii.

De ce specificitatea are un efect mai mare decât sensibilitatea asupra valorii predictive? Răspunsul devine clar examinând aceste cifre. Pentru că avem de-a face cu boli rare, cea mai mare parte a populaţiei se încadrează în dreapta liniei verticale. În consecinţă, orice modificare la dreapta liniei verticale afectează un număr mai mare de oameni decât ar face o schimbare comparabilă la stânga liniei. Astfel, o modificare a specificităţii are un efect mai mare asupra valorii predictive decât o modificare comparabilă a sensibilităţii. Dacă am avea de-a face cu o boală cu prevalenţă mare, situaţia ar fi diferită.

Efectul modificărilor specificităţii asupra valorii predictive este de asemenea observat în Tabelul 5.9 într-o formă similară cu cea utilizată în Tabelul 5.8 . După cum se vede în acest exemplu, chiar şi cu o sensibilitate de 100%, o modificare a specificităţii de la 70% la 95% are un efect dramatic asupra PPV.

Fiabilitatea (repetabilitatea) testelor

Să luăm în considerare un alt aspect al evaluării testelor de diagnostic şi screening - întrebarea dacă un test este fiabil sau repetabil. Pot fi replicate rezultatele obţinute (obţinând acelaşi rezultat) dacă testul este repetat? În mod clar, indiferent de sensibilitatea şi specificitatea unui test, dacă rezultatele testului nu pot fi reproduse, valoarea şi utilitatea testului sunt minime. Restul acestui capitol se concentrează pe fiabilitatea sau repetabilitatea testelor de diagnostic şi screening. Factorii care contribuie la variaţia dintre rezultatele testelor sunt discutaţi mai întâi: variaţia intrasubiect (variaţia în cadrul subiecţilor individuali), variaţia intraobservator (variaţia în citirea rezultatelor testului de către acelaşi cititor) şi variaţia interobservator (variaţia între cei care citesc rezultatele testului).

VARIAŢIA INTRASUBIECTULUI

Valorile obţinute prin măsurarea multor caracteristici umane variază adesea în timp, chiar şi pe o perioadă scurtă de 24 de ore, sau pe o perioadă mai lungă, cum ar fi variaţia sezonieră. Fig. 5.14 arată modificări ale tensiunii arteriale pe o perioadă de 24 de ore la 28 de indivizi normotensivi. Variabilitatea în timp este considerabilă. Acest lucru, precum şi condiţiile în care sunt efectuate anumite teste (de exemplu, la scurt timp după masă sau după exerciţiu, acasă sau în cabinetul unui medic), în mod clar pot duce la rezultate diferite la acelaşi individ. Prin urmare, în evaluarea oricărui rezultat al testului, este important să se ia în considerare condiţiile în care a fost efectuat testul, inclusiv ora din zi.

VARIAŢIE INTRAOBSERVATOR

Uneori apar variaţii între două sau mai multe citiri ale aceluiaşi rezultate ale testului făcute de acelaşi observator. De exemplu, un radiolog care citeşte acelaşi grup de raze X la două momente diferite poate citi una sau mai multe raze X diferit a doua oară. Testele şi examinările diferă în măsura în care factorii subiectivi intră în concluziile observatorului şi, cu cât elementul subiectiv din lectură este mai mare, cu atât este probabil mai mare variaţia intraobservator a citirilor (Fig. 5.15).

TABLE 5.9 Relationship of Specificity to Positive Predictive Value

EXAMPLE: PREVALENCE = 10%, SENSITIVITY = 100%

Specificity	Test Results	Sick	Not Sick	Totals	Predictive Value
70%	+	1,000	2,700	3,700	1,000 / 3,700 = 27%
	—	0	6,300	6,300	
	Totals	1,000	9,000	10,000	
95%	+	1,000	450	1,450	1000 / 1,450
	—	0	8,550	8,550	
	Totals	1,000	9,000	10,000	

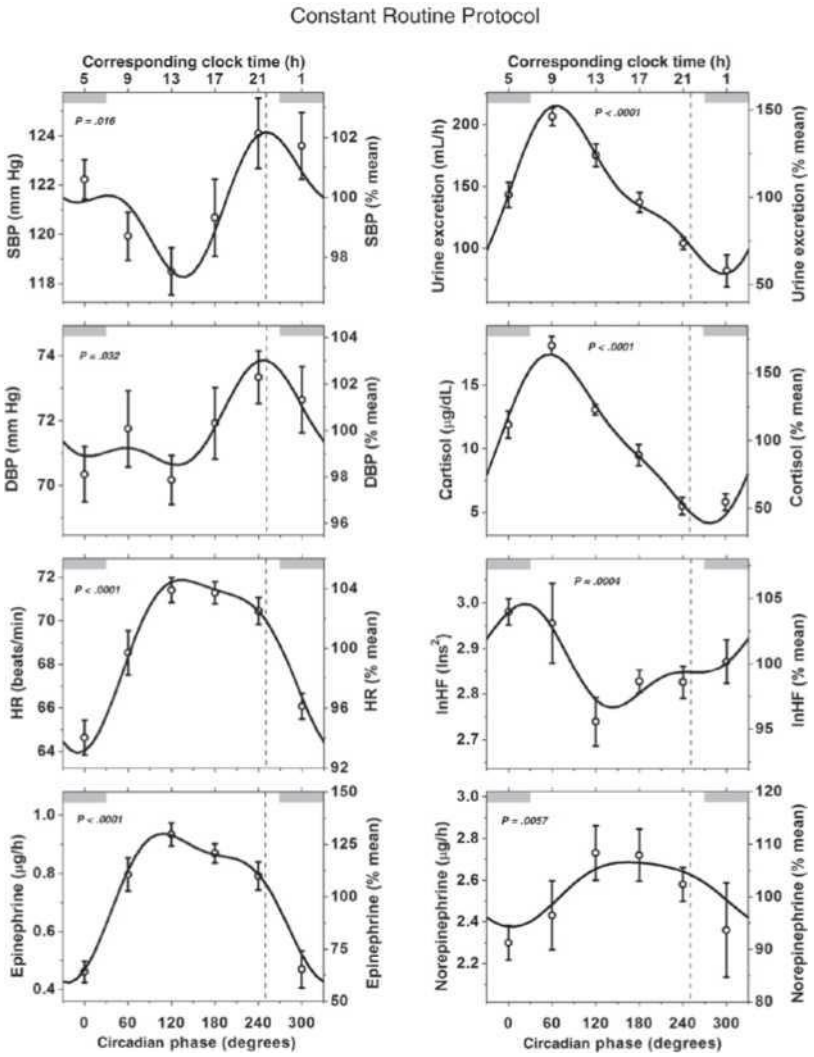


Fig. 5.14 Endogenous circadian variation in blood pressure during the constant routine protocol. *DBP*, Diastolic blood pressure; *HR*, heart rate; *SBP*, systolic blood pressure. (From Shea SA, Hilton MF, Hu K, et al. Existence of an endogenous circadian blood pressure rhythm in humans that peaks in the evening. *Circ Res.* 2011;108:980-984.)

VARIAȚIE INTEROBSERVATOR

Un alt aspect important este variația între observatori. Doi examinatori nu dau adesea același rezultat. Măsura în care observatorii sunt de acord sau nu sunt de acord este o problemă importantă, indiferent dacă luăm în considerare examinările fizice, testele de laborator sau alte mijloace de evaluare a caracteristicilor umane. Prin urmare, trebuie să fim capabili să exprimăm amploarea acordului în termeni cantitativi.

Acord procentual

Tabelul 5.10 prezintă o schemă pentru examinarea variației între observatori. Doi observatori au fost instruiți să clasifice fiecare rezultat al testului în una dintre următoarele patru categorii: anormal, suspect, îndoielnic și normal. Această diagramă s-ar putea referi, de exemplu, la citirile efectuate de doi radiologi. În această diagramă, citirile observatorului 1 sunt încrucișate cu cele ale observatorului 2. Numărul de citiri din fiecare

celulă este notat cu o literă a alfabetului. Astfel, razele X A au fost citite ca anormale de ambii radiologi. C razele X au fost citite ca anormale de către radiologul 2 şi ca îndoielnice de către radiologul 1. M razele X au fost citite ca anormale de către radiologul 1 şi ca fiind normale de către radiologul 2.

După cum se vede în Tabelul 5.10 , pentru a calcula acordul procentual total, adunăm numerele din toate celulele în care citirile ambilor radiologi au fost de acord (A + F + K + P), împărţim acea sumă la numărul total de raze X citite şi înmulţim rezultatul cu 100 pentru a obţine un procent. Fig. 5.16A arată utilizarea acestei abordări pentru un test cu posibile citiri fie „pozitiv", fie „negativ".

În general, majoritatea persoanelor care sunt testate au rezultate negative. Acest lucru este arătat în Fig. 5.16B , în care dimensiunea fiecărei celule este desenată proporţional cu numărul de persoane din acea celulă. Este probabil să fie considerabil

"This is a second opinion. At first, I thought you had something else."

Fig. 5.15 „Aceasta *este* o a doua opinie. La început, am crezut că ai altceva." O vedere a unei a doua opinie. (Leo Cullum/The New Yorker Collection/The Cartoon Bank.)

acordul dintre cei doi observatori cu privire la aceşti subiecţi negativi sau normali (celula d). Prin urmare, atunci când procentul de acord este calculat pentru toţi subiecţii studiului, valoarea sa poate fi mare numai din cauza numărului mare de constatări clar negative (celula d) asupra cărora observatorii sunt de acord. Astfel, valoarea ridicată poate ascunde un dezacord semnificativ între observatori în identificarea subiecţilor care sunt consideraţi pozitivi de cel puţin un observator.

O abordare a acestei probleme, văzută în Fig. 5.16C , este de a ignora subiecţii care au fost etichetaţi negativi de ambii observatori (celula d) şi de a calcula acordul procentual folosind ca numitor doar subiecţii care au fost etichetaţi anormali de cel puţin un observator (celulele a, b şi c; Fig. 5.16D).

Astfel, în observaţiile pereche în care cel puţin una dintre constatările din fiecare pereche a fost pozitivă, se aplică următoarea ecuaţie:

$$\text{Procent acord} = \frac{}{a + b + c} \times 100$$

Kappa Statistic

Acordul procentual dintre doi observatori este adesea valoros în evaluarea calităţii observaţiilor lor. Măsura în care doi observatori, cum ar fi doi medici sau două asistente, de exemplu, sunt de acord unul cu celălalt este adesea un indice important al calităţii asistenţei medicale oferite. Cu toate acestea, acordul procentual dintre doi observatori nu depinde în totalitate de calitatea pregătirii şi practicii lor. Amploarea acordului lor este, de asemenea, influenţată semnificativ de faptul că, chiar dacă doi observatori folosesc criterii complet diferite pentru a identifica subiecţii ca pozitivi sau negativi, ne-am aştepta ca observatorii să fie de acord cu privire la observaţii.

TABELUL 5.10 Variaţie de observator sau instrument: acord procentual

	Lectura nr. 1			
Lectura nr. 2	Anormal	Suspect	Îndoielnic	Normal
Anormal	O + B	C		D
Suspect	E E +	G		H
Îndoielnic	eu J	K	+	L
Normal	M N	O		P

$$\text{Acord procentual} = \frac{A + F + K + P}{\text{Citirile totale}} \times 100$$

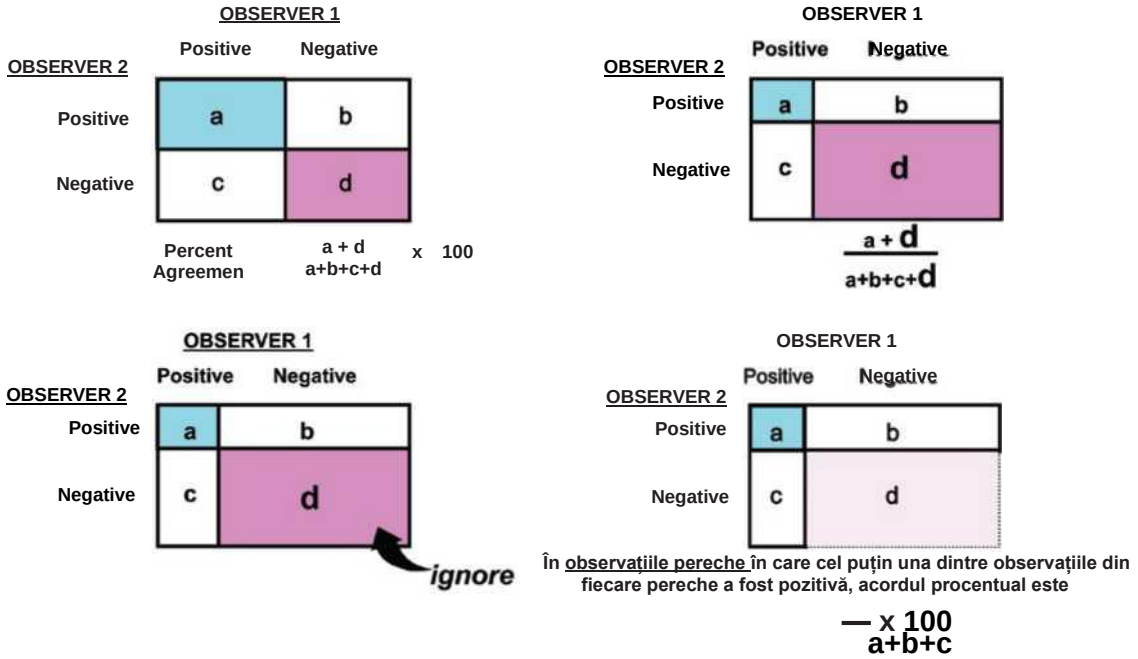


Fig. 5.16 Calcularea acordului procentual dintre doi observatori. (A) Acord procentual la examinarea observațiilor pereche între observatorul 1 și observatorul 2. (B) Acord procentual la examinarea observațiilor pereche între observatorul 1 și observatorul 2, având în vedere că celula d (acordul asupra negativelor) este foarte mare. (C) Acord procentual atunci când se examinează observațiile pereche între observatorul 1 și observatorul 2, ignorând celula d. (D) Acord procentual atunci când se examinează observațiile pereche între observatorul 1 și observatorul 2, utilizând numai celulele a, b și c pentru calcul.

făcute, cel puțin la unii dintre participanți, exclusiv în funcție de întâmplare. Ceea ce vrem cu adevărat să știm este cât de mai bun este nivelul lor de acord decât cel care rezultă doar din întâmplare. Răspunsul la această întrebare ne va spune, de exemplu, în ce măsură educația și formarea pe care le-au primit observatorii au îmbunătățit calitatea lecturilor lor, astfel încât procentul de acord dintre ei a crescut peste ceea ce ne-am aștepta doar de la întâmplare.

Acest lucru poate fi arătat intuitiv în exemplul următor: sunteți directorul unei secții de radiologie cu personal insuficient timp de 1 zi și un număr mare de radiografii toracice rămân de citit. Pentru a-ți rezolva problema, ieși în stradă și ceri câțiva locuitori din cartier , care nu au studii în biologie sau medicină, să citească radiografiile necitite și să le evalueze ca fiind pozitive sau negative. Prima persoană trece prin mormanul de raze X, citindu-le la întâmplare ca pozitive, negative, negative, pozitive și așa mai departe. A doua persoană face la fel, în același mod, dar complet independent de primul cititor. Având în vedere că ambii cititori nu au cunoștințe, criterii sau standarde pentru citirea cu raze X, ar fi de acord vreuna dintre citirile lor pe o anumită radiografie? Răspunsul este clar da; ar fi de acord în unele cazuri, doar din întâmplare.

Cu toate acestea, dacă dorim să știm cât de bine citesc doi observatori razele X, ne-am putea întreba: „În ce măsură lecturile lor sunt de acord *dincolo de ceea ce ne-am aștepta doar întâmplător?"* Cu alte cuvinte, în ce măsură înțelegerea dintre cei doi observatori depășește nivelul de acord care ar rezulta doar din întâmplare? O abordare pentru a răspunde la această întrebare este de a calcula statistica kappa, propusă de Cohen în 1960. [2] În această secțiune, vom discuta mai întâi rațiunea statisticii kappa și întrebările la care este concepută statistica kappa să răspundă. Acesta va fi urmat de un calcul detaliat al statisticii kappa pentru a servi drept exemplu pentru cititorii îndrăzneți. Chiar dacă nu urmați

calculul detaliat prezentat aici, este important să fiţi sigur că înţelegeţi raţiunea statisticii kappa, deoarece este aplicată frecvent atât în medicina clinică, cât şi în sănătatea publică.

Motivul statisticii Kappa. Pentru a înţelege kappa, punem două întrebări. În primul rând, cât de mai bună este acordul dintre lecturile observatorilor decât s-ar aştepta doar din întâmplare? Aceasta poate fi calculată ca procentul de acord observat minus procentul de acord la care ne-am aştepta doar întâmplător. Acesta este numărătorul lui kappa:

(Procent acord observat)
— (Procent acord aşteptat **doar** din întâmplare)

A doua întrebare a noastră este: „Care este cel mai mult pe care cei doi observatori şi-ar fi putut îmbunătăţi acordul asupra acordului la care ar fi aşteptat doar întâmplător?" În mod clar, maximul pe care ar putea fi de acord ar fi 100% (acord deplin, unde cei doi observatori sunt complet de acord). Prin urmare, cel mai mult la care ne-am putea aştepta să se poată îmbunătăţi (numitorul kappa) ar fi:

100% — (Procent de acord aşteptat doar din întâmplare)

Kappa exprimă măsura în care acordul observat îl depăşeşte pe cel care s-ar aştepta doar din întâmplare (adică, acord procentual observat — acord procentual aşteptat doar din întâmplare [numărător]) în raport cu maximul pe care observatorii ar putea spera să-şi îmbunătăţească acordul (adică, 100% — acord procentual aşteptat doar din întâmplare [numitorul]).

Astfel, kappa cuantifică măsura în care acordul observat pe care observatorii l-au atins depăşeşte pe cel care ar fi aşteptat doar din întâmplare şi o exprimă ca proporţie a îmbunătăţirii maxime care ar putea avea loc dincolo de acordul aşteptat doar din întâmplare. Statistica kappa poate fi definită prin ecuaţia:

$$\text{Kappa} = \frac{\text{Acord procentual observat} - \text{Acord procentual aşteptat doar } \textbf{întâmplător}}{100\% - \text{Acord procentual aşteptat doar de şan } \textbf{c} \text{ e}}$$

Calculul statisticii Kappa: un exemplu. Pentru a calcula numărătorul pentru kappa, trebuie mai întâi să calculăm - cantitatea de acord la care s-ar putea aştepta doar pe baza hazardului. Ca exemplu, să luăm în considerare datele despre densitatea sânilor raportate în clasificarea radiologică a densităţii sânilor pe imagini sintetice 2D în comparaţie cu mamografiile 2D digitale. [3] Fig. 5.17A prezintă date care compară constatările celor două metode în clasificarea a 309 astfel de cazuri.

Prima întrebare este: „Care este acordul observat între cele două tipuri de mamografii?" Fig. 5.17B prezintă clasificările folosind mamografia sintetică 2D de-a lungul marginii de jos a tabelului şi cele ale mamografiei digitale 2D de-a lungul marginii din dreapta. Astfel, mamografia sintetică 2D a identificat 179 (sau 58%) din toate cele 309 imagini ale sânilor ca nedense şi 130 (sau 42%) dintre imagini ca dense. Mamografia digitală 2D a identificat 182 (sau 59%) dintre toate imaginile ca nedense şi 127 (sau 41%) dintre imagini ca fiind dense. După cum sa discutat mai devreme, acordul procentual este calculat prin următoarea ecuaţie:

$$\text{Acord procentual observat} = \frac{168+116}{309} = 91.9\%$$

Adică, cele două aparate de mamografie au avut aceeaşi clasificare a imaginii sânilor la 91,9% dintre citiri.

Următoarea întrebare este: „Dacă cele două tipuri de mamografie ar fi folosit seturi complet diferite de criterii pentru a clasifica o imagine a sânului ca densă versus nedensă, cât de mult ar fi fost de aşteptat acordul *doar pe baza hazardului?"* Mamografia sintetică 2D a citit 58% din toate cele 309 imagini (179 imagini) ca fiind nedense şi 42% (130 imagini) ca dense. Dacă aceste citiri ar fi folosit criterii independente de cele utilizate de mamografia digitală 2D, ne-am aştepta ca mamografia 2D sintetică să fie nedensă atât 58% din imaginile pe care digitalul le-a identificat ca dense, cât şi 58% din imaginile pe care mamografia digitală 2D le-a identificat ca fiind dense. Prin urmare, ne-am aştepta ca 58% (73,44) din cele 182 de imagini identificate ca nedense prin mamografia digitală 2D să fie identificate ca nedense prin mamografia sintetică 2D şi ca 58% (73,44) din cele 127 de imagini identificate ca dense prin mamografia digitală 2D să fie, de asemenea, identificate ca nedense prin mamografia sintetică (2seeD). Fig. 5.16C). Din cele 127 de imagini numite dense de mamografia digitală 2D, 42% (53,34)

		Mamografie sintetică 2D		
		Nondens	Dens	mamografie digitală 2D
Mamografie digitală 2D	Nondens	168	14	182 (59%)
	Dens	11	116	127 (41%)
	Total prin sintetic mamografie 2D	179 (58%)	130	309 (100%)

		Mamografie sintetică 2D		
		Nondens	Dens	mamografie digitală 2D
Mamografie digitală 2D	Nondens	168	14	182 (59%)
	Dens	11	116	127 (41%)
	Total prin mamografie sintetică 2D	179 (58%)	130 (42%)	309 (100%)

		Synthetic 2D mammography		
		Nondense	Dense	Total by digital 2D mammography
Digital 2D mammography	Nondense	105.56	76.66	182 (59%)
	Dense /	73.44	53.34	127 (41%)
	Total by synthetic 2D mammography	179 (58%)	130	309 (100%)

Acord procentual observat = ^^g 11:
Percent agreement expected by chance alone = ^^IOg53.
9%
= 51.4%

Fig. 5.17 (A) Clasificarea radiologică a densității sânilor pe imagini sintetice 2D în comparație cu mamografiile digitale 2D. (B) Concordanță procentuală prin mamografii 2D sintetice și digitale. (C) Concordanță procentuală prin mamografii 2D sintetice și digitale *așteptate doar din întâmplare*. (Din Alshafeiy TI, Wadih A, Nicholson BT, et al. Comparație între mamografiile 2D digitale și sintetice în interpretarea densității sânilor. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209: W36-W41. Retipărit cu permisiunea Jurnalului American de Roentgenology).

ar fi, de asemenea, clasificat ca dens prin mamografia sintetică 2D.

Astfel, acordul aşteptat numai întâmplător ar fi

$$= \frac{105,56}{309} + \frac{5354}{309} = \frac{1583}{309} = 51,4\%$$

din toate imaginile citite.

După ce au calculat cifrele necesare pentru numărător şi numitor, kappa poate fi acum calculată după cum urmează:

$$\text{Kappa} = \frac{\text{Procent observat de acord} - \text{Procent aşteptat doar din întâmplare}}{100\% - \text{Procent aşteptat doar din întâmplare}}$$

$$\frac{91,9 - 51,4}{100 - 51,4} = \frac{40,5}{48.6} = 83,3\ \%$$

Landis şi Koch [4] a sugerat că un kappa mai mare de 0,75 reprezintă un acord excelent dincolo de şansă,

un kappa sub 0,40 reprezintă un acord slab, iar un kappa de la 0,40 la 0,75 reprezintă un acord intermediar spre bun. Testarea semnificației statistice a kappa este descrisă de Fleiss. [5] Au apărut discuții considerabile despre utilizarea adecvată a kappa, un subiect abordat de MacLure și Willett. [6]

Valabilitatea testelor cu rezultate multicategorice. Validitatea, ca concept, poate fi aplicată oricărui test în raport cu un standard de aur. După cum am explicat mai devreme, folosim sensibilitatea/specificitatea pentru a valida rezultatele testelor cu rezultate dihotomice față de un standard de aur. Dar testele cu rezultate multicategorice? În acest caz, putem calcula statistica kappa, pe care am demonstrat-o mai devreme ca instrument de evaluare a fiabilității.

Valabilitatea auto-rapoartelor. Adesea, obținem informații despre sănătatea și starea bolii întrebând direct pacienții sau participanții la studiu despre istoricul lor medical, obiceiurile lor și alți factori de interes. Majoritatea oamenilor din ziua de azi își cunosc data nașterii, astfel încât evaluarea vârstei este de obicei fără erori semnificative. Cu toate acestea, mulți oameni își subestima greutatea, practicile de consum de alcool și fumat și alte tipuri de riscuri. Auto-raportarile comportamentelor sexuale sunt considerate a fi supuse unor erori considerabile. Pentru a depăși aceste părtiniri de raportare, biomarkerii au devenit folosiți în mod obișnuit în studiile de teren. De exemplu, Zenilman et al. [7] a folosit un test de reacție în lanț a polimerazei (PCR) pentru a detecta fragmente de cromozom Y în tampoane vaginale auto-colectate. Acest biomarker poate detecta coitusul la femei pentru o perioadă de 2 săptămâni și poate valida auto-raporturile privind utilizarea prezervativelor. [8]

Relația dintre validitate și fiabilitate

Pentru a încheia acest capitol, să comparăm validitatea și fiabilitatea folosind o prezentare grafică.

Linia orizontală în Fig. 5.18 este o scară de valori pentru o variabilă dată, cum ar fi nivelul glucozei din sânge, cu valoarea adevărată indicată. Rezultatele testelor obținute sunt prezentate prin curbă. Curba este îngustă, ceea ce indică faptul că rezultatele sunt destul de fiabile (repetabile); din păcate, însă, ele se grupează departe de valoarea adevărată, deci nu sunt valabile. Fig. 5.19 arată o curbă care este largă și, prin urmare, are o fiabilitate scăzută. Cu toate acestea, valorile obținute se grupează în jurul adevăratului

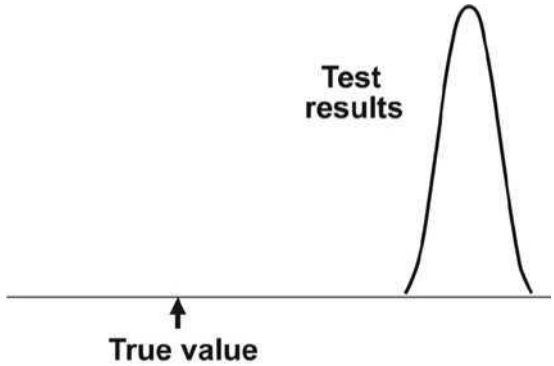


Fig. 5.18 Graficul rezultatelor testelor ipotetice care sunt de încredere, dar nu sunt valide.

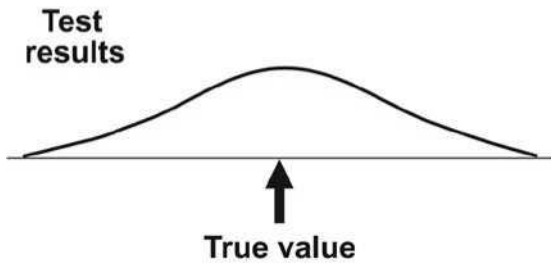


Fig. 5.19 Graficul rezultatelor testelor ipotetice care sunt valide, dar nu sunt de încredere.

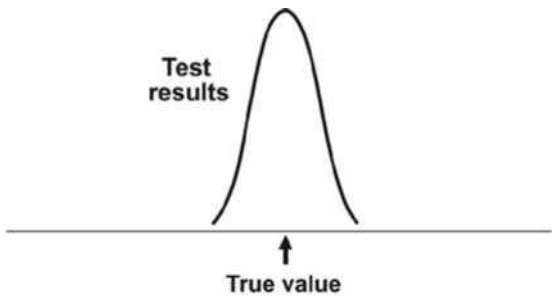


Fig. 5.20 Graficul rezultatelor testelor ipotetice care sunt atât valide, cât și de încredere.

valoare și astfel sunt valabile. În mod clar, ceea ce am dori să obținem sunt rezultate care sunt atât valide, cât și de încredere (Fig. 5.20).

Este important de subliniat că în Fig. 5.20 , în care distribuția rezultatelor testului este o curbă largă centrată

pe valoarea adevărată, descriem rezultatele ca fiind valide. Cu toate acestea, rezultatele sunt valabile numai pentru un grup (adică, ele tind să se grupeze în jurul valorii adevărate). Este important să ne amintim că ceea ce poate fi valabil pentru un grup sau o populație poate să nu fie așa pentru un individ într-un cadru clinic. Când fiabilitatea sau repetabilitatea unui test este slabă, validitatea testului pentru un anumit individ poate fi, de asemenea, slabă. Prin urmare, este important să se țină cont de distincția dintre validitatea de grup și cea individuală atunci când se evaluează calitatea testelor de diagnostic și screening.

Concluzie

Acest capitol a discutat validitatea testelor de diagnostic și screening măsurată prin sensibilitatea și specificitatea lor, valoarea lor predictivă și fiabilitatea sau repetabilitatea acestor teste. În mod clar, indiferent de cât de sensibil și de specific poate fi un test, dacă rezultatele sale nu pot fi replicate, testul este de puțin folos. Prin urmare, atunci când se evaluează astfel de teste, trebuie avute în vedere toate aceste caracteristici , împreună cu scopul pentru care va fi utilizat testul.

REFERINȚE

1. Diagnosticul prenatal. În: Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, et al, eds. *Williams Obstetrică.* a 24-a ed. New York: McGraw-Hill; 2013. http://accessmedicine.mhmedical.com.ezp.welch.jhmi.edu/content.aspx?bookid = 1057&sectionid = 59789152 . Accesat 19 iunie 2017.
2. Cohen J. Un coeficient de acord pentru scalele nominale. *Educ Psychol Meas.* 1960;20:37.
3. Alshafeiy TI, Wadih A, Nicholson BT și colab. Comparație între mamografiile 2D digitale și cele sintetice în interpretarea densității sânilor . *AJR Am J Roentgenol.* 2017;209:W36-W41.
4. Landis JR, Koch GG. Măsurarea acordului observatorilor pentru date categorice. *Biometrie* . 1977;33:159-174.
5. Fleiss JL. *Metode statistice pentru rate și proporții*. a 2-a ed. New York: John Wiley & Sons; 1981.
6. MacLure M, Willett WC. Interpretarea greșită și utilizarea greșită a statisticii kappa. *Am J Epidemiol* . 1987;126:161-169.
7. Zenilman JM, Yeunger J, Galai N, et al. Detectarea reacției în lanț a polimerazei a secvențelor cromozomului Y în lichidul vaginal: studii preliminare ale unui potențial biomarker. *Sex Transm Dis* . 2005;32: 90-94.
8. Ghanem KG, Melendez JH, McNeil-Solis C, et al. Utilizarea prezervativelor și detectarea cromozomului Y vaginal: specificitatea unui potențial biomarker. *Sex Transm Dis* . 2007;34:620.

Revizuiți întrebările de la paginile 121-122.

Anexe la capitolul 5

Textul capitolului 5 se concentrează pe logica din spatele calculului sensibilității, specificității și valorii predictive. Anexa 1 rezumă măsurile de validitate pentru testele de screening pentru a detecta absența sau prezența unei anumite boli, paginile din text în care măsurile sunt introduse pentru prima dată și interpretarea fiecărei măsuri. Pentru cei care preferă să vadă formulele pentru fiecare măsură, acestea sunt furnizate în coloana din dreapta a acestui tabel; cu toate acestea, ele nu sunt esențiale pentru înțelegerea logicii din spatele calculului fiecărei măsuri.

Anexa 1 la capitolul 5: Măsuri ale validității testului și interpretarea acestora

	Măsurarea	paginii de testare		de valabilitate
	Formula de interpretare		a numerelor	
	Sensitivity	95	The proportion of those *with* the disease who test *positive*	TP + FN
	i ~ Specificity < a> z> ~ Q O)	95	The proportion of those *without* the disease who test *negative*	TN / TN + FP
	g § Positive z predictive value <n	106-107	The proportion of those who test *positive* who do have the disease	TP / TP + FP
	Negative predictive value	107	The proportion of those who test *negative* who do NOT have the disease	TN / TN + FN
	Net sensitivity	99-101	Proporția celor *cu* boală care testează *pozitiv* AMBĂ la Testul 1, cât și la Testul 2	(Sensibilitatea testului 1) x (Sensibilitatea testului 2)
	Net specificity	99-101	Proporția celor *fără* boală care testează *negativ* la testul 1 sau la testul 2	„ Specificitatea testului 1 ” ' Specificity of Test 1' x + Specificity of Test 2 , Specificitatea testului 2 ,
SIMULTANEOUS screening tests	Sensibilitatea netă	101-104	Proporția celor *cu* boală care testează *pozitiv* la testul 1 sau la testul 2	„Sensibilitatea testului 1 ” + Sensibilitatea testului 2 , „ Sensibilitatea testului 1 ” x Sensibilitatea testului 2 ,
	Specificul net	105-106	Proporția celor *fără* boală care testează *negativ* ATÂT Testul 1, cât și Testul 2	(Specificitatea testului 1) x (Specificitatea testului 2)

FN, false negative; *FP,* fals pozitive; *TN,* negative adevărate; *TP,* adevărate pozitive.

Anexa 2 rezumă cei trei pași necesari pentru a calcula statistica kappa.

Anexa 2 la capitolul 5: Cei trei pași necesari pentru calcularea statisticii Kappa (κ)

Componente	Pași
NUMĂRĂTOR Cât de mai bun este acordul observat decât acordul așteptat doar întâmplător? NUMITOR Care este maximul pe care observatorii l-ar fi putut îmbunătăți în baza acordului așteptat doar din întâmplare? ~~NUMERATOR~~ = KAppA STAT | ST | C (*K*) DENOMINATOR Din ameliorarea maximă a acordului așteptată dincolo de întâmplare, care ar fi putut avea loc, ce proporție a avut loc de fapt?	PASUL 1: (Procent acord A (Procent acord A. observat J 1 așteptat doar întâmplător J PASUL 2: (Acord procentual A INN/O — 1 . , , V așteptat doar întâmplător J PASUL 3: A Procent acord Procent agieement avnarton nV eu*. eAuecieuuv V observat J șansă singur *K* = ----------(7 ---- V---------- A Acord procentual lUU/o — I

Începe o discuție completă despre kappa și un calcul eșantion pagina 113 .

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 5

Întrebările 1, 2 şi 3 se bazează pe informaţiile de mai jos:

Un examen fizic a fost utilizat pentru depistarea cancerului de sân la 2.500 de femei cu adenocarcinom de sân dovedit prin biopsie şi la 5.000 de femei de control de vârstă şi rasă. Rezultatele examenului fizic au fost pozitive (adică, a fost palpată o masă) în 1.800 de cazuri şi la 800 de femei martor, toate acestea nu au prezentat nicio dovadă de cancer la biopsie.

Q *Sensibilitatea examenului fizic a fost:* _____

2 - *Specificul examenului fizic a fost:* _____

Valoarea predictivă pozitivă a examenului fizic a fost: _____

Întrebarea 4 se bazează pe următoarele informaţii:

Un test de screening este utilizat în acelaşi mod în două populaţii similare, dar proporţia de rezultate fals pozitive în rândul celor care testează pozitiv în populaţia A este mai mică decât în rândul celor care testează pozitiv în populaţia B.

Care este explicaţia probabilă pentru această constatare?

a. Este imposibil de determinat ce a cauzat diferenţa
b. Specificitatea testului este mai mică în populaţia A
c. Prevalenţa bolii este mai mică în populaţia A
d. Prevalenţa bolii este mai mare în populaţia A
e. Specificitatea testului este mai mare în populaţia A

Întrebarea 5 se bazează pe următoarele informaţii:

O examinare fizică şi un test audiometric au fost efectuate pentru 500 de persoane cu probleme de auz suspectate, dintre care 300 s-au dovedit efectiv că le aveau. Rezultatele examinărilor au fost următoarele:

Rezultat	PROBLEME DE AUZ	
	Prezent	Absent
Examenul fizic		
Pozitiv	240	40
Negativ	60	160
Test audiometric		
Pozitiv	270	60
Negativ	30	140

Comparativ cu examenul fizic, testul audiometric este:

a. La fel de sensibil şi specific
b. Mai puţin sensibil şi mai puţin specific
c. Mai puţin sensibil şi mai specific
d. Mai sensibil şi mai puţin specific
e. Mai sensibil şi mai specific

Întrebarea 6 se bazează pe următoarele informaţii:

Doi medici pediatri vor să investigheze un nou test de laborator care identifică infecţiile streptococice. Dr. Kidd foloseşte testul standard de cultură, care are o sensibilitate de 90% şi o specificitate de 96%. Dr. Childs foloseşte noul test, care este 96% sensibil şi 96% specific.

Dacă 200 de pacienți sunt supuși culturii cu ambele teste, care dintre următoarele este corectă?

a. Dr. Kidd va identifica corect mai multe persoane cu infecție streptococică decât Dr. Childs
b. Dr. Kidd va identifica corect mai puține persoane cu infecție streptococică decât Dr. Childs
c. Dr. Kidd va identifica corect mai multe persoane fără infecție streptococică decât Dr. Childs
d. Prevalența infecției streptococice este necesară pentru a determina care medic pediatru va identifica corect numărul mai mare de persoane cu boala

Întrebările 7 și 8 se bazează pe următoarele informații:

Un studiu de screening pentru cancerul de colon este în curs de desfășurare în Nottingham, Anglia. Persoanele cu vârsta cuprinsă între 50 și 75 de ani vor fi examinate cu testul Hemoccult. În acest test, o probă de scaun este testată pentru prezența sângelui.

Testul Hemoccult are o sensibilitate de 70% și o specificitate de 75%. Dacă Nottingham are o prevalență de 12/1.000 pentru cancerul de colon, care este valoarea predictivă pozitivă a testului? ____

8 *Dacă rezultatul testului Hemoccult este negativ, nu se efectuează alte teste. Dacă rezultatul testului Hemoccult este pozitiv, individului va avea o a doua probă de scaun testată cu testul Hemoccult II. Dacă această a doua probă este de asemenea pozitivă pentru sânge, individul va fi îndrumat pentru o evaluare mai amplă. Care este efectul asupra sensibilității net și net specificitatea acestei metode de screening?*

a. Sensibilitatea netă și specificitatea netă sunt ambele crescute
b. Sensibilitatea netă este scăzută și specificitatea netă este crescută
c. Sensibilitatea netă rămâne aceeași și specificitatea netă este crescută
d. Sensibilitatea netă este crescută și specificitatea netă este scăzută
e. Efectul asupra sensibilității și specificității netei nu poate fi determinat din date

Întrebările de la 9 la 12 se bazează pe informațiile de mai jos:

Doi medici au fost rugați să clasifice 100 de radiografii toracice ca anormale sau normale în mod independent. Comparația clasificării lor este prezentată în următorul tabel:

Clasificarea radiografiilor toracice de către medic 1 în comparație cu medicul 2

	Medicul 2		
Medicul 1	Anormal	Normal	Total
Anormal	40	20	60
Normal	10	30	40
Total	50	50	100

9 *Procentul simplu de acord dintre cei doi medici din total este:*_____

Procentul de acord dintre cei doi medici, excluzând radiografiile pe care ambii medici le-au clasificat ca fiind normale, este: _____

*Valoarea kappa este:*_____

12 *Această valoare a lui kappa reprezintă ce nivel de acord?*

a. Excelent
b. Intermediar spre bun
c. Sărac

Chapter 6

Istoria naturală a bolii: moduri de exprimare a prognozei

Obiectivele de învățare

- Pentru a compara cinci moduri diferite de a descrie istoria naturală a bolii: fatalitate de caz, supraviețuire la 5 ani, supraviețuire observată, durata mediană de supraviețuire și supraviețuire relativă.
- Pentru a descrie două abordări pentru calcularea supraviețuirii observate în timp: abordarea tabelului de viață și metoda Kaplan-Meier.
- Pentru a ilustra utilizarea tabelelor de viață pentru examinarea modificărilor de supraviețuire.
- Pentru a descrie modul în care îmbunătățirile metodelor de diagnostic disponibile pot afecta estimarea prognosticului (migrația în etape).

În acest moment, am aflat cum testele de diagnostic și screening permit clasificarea persoanelor bolnave și sănătoase. Odată ce o persoană este identificată ca având o boală, apare întrebarea: *Cum putem caracteriza istoria naturală a bolii în termeni cantitativi?* O astfel de cuantificare este importantă din mai multe motive. În primul rând, este necesar să se descrie *severitatea* unei boli pentru a stabili prioritățile pentru serviciile clinice și programele de sănătate publică. În al doilea rând, pacienții pun adesea întrebări despre *prognostic* (Fig. 6.1). În al treilea rând, o astfel de cuantificare este importantă pentru a stabili o linie de bază pentru istoria naturală, astfel încât, pe măsură ce noi tratamente devin disponibile, efectele acestor tratamente să poată fi comparate cu rezultatul așteptat fără ele. Acest lucru este, de asemenea, important pentru a identifica diferite tratamente sau strategii de management pentru diferitele stadii ale bolii. În plus, dacă sunt disponibile diferite tipuri de terapie pentru o anumită boală, cum ar fi tratamente chirurgicale sau medicale sau două tipuri diferite de proceduri chirurgicale, dorim să putem compara eficacitatea diferitelor tipuri de terapie. Prin urmare, pentru a permite o asemenea comparație, avem nevoie de un mijloc cantitativ de exprimare a prognosticului în grupurile care primesc diferitele tratamente.

Acest capitol descrie câteva dintre modalitățile în care prognosticul poate fi descris în termeni cantitativi pentru un grup de pacienți. Astfel, istoria naturală a bolii (și, prin urmare, prognosticul ei) este discutată în acest capitol; capitolele ulterioare discută problema modului de intervenție în istoria naturală a bolii pentru a îmbunătăți prognosticul: Capitolele 10 și 11 discută modul în care studiile randomizate sunt utilizate pentru a selecta cea mai adecvată intervenție (medicală, chirurgicală sau stilul de viață) și Capitolul 18 discută despre modul în care, prin screening, boala poate fi detectată mai devreme decât de obicei în istoria sa naturală pentru a maximiza eficacitatea tratamentului. Pentru a discuta prognosticul, să începem cu o reprezentare schematică a istoriei naturale a bolii la un pacient, așa cum se arată în Fig. 6.2 .

Punctul A marchează debutul biologic al bolii. Adesea, acest punct nu poate fi identificat deoarece apare subclinic, poate ca o schimbare subcelulară, cum ar fi o alterare a ADN-ului. La un moment dat în progresia procesului bolii (punctul P), dovezile patologice ale bolii ar putea fi obținute dacă ar fi căutate prin screening-ul populației sau de către un medic, probabil în timpul unui screening de rutină; aceste dovezi pot fi, de asemenea, o constatare incidentală în timpul gestionării unei alte boli sau plângeri la același pacient. Ulterior, semnele și simptomele bolii se dezvoltă la pacient (punctul S), iar la un moment dat după aceea, pacientul poate solicita îngrijiri medicale (punctul M). Pacientul poate primi apoi un diagnostic (punctul D), după care poate fi dat tratament (punctul T). Evoluția ulterioară a bolii poate duce la vindecare sau remisie, controlul bolii (cu sau fără handicap) sau chiar moartea.

În ce moment începem să cuantificăm timpul de supraviețuire? Ideal ar fi să preferăm să facem acest lucru de la debutul bolii. Cu toate acestea, acest lucru nu este în general posibil, deoarece momentul debutului biologic la un individ nu este cel mai adesea cunoscut. Dacă ar fi să numărăm de la momentul în care încep simptomele, am introduce o variabilitate subiectivă considerabilă în măsurarea duratei de supraviețuire, deoarece am ignorat din greșeală timpul dintre

debutul biologic al bolii şi primele simptome şi semne, care ar putea varia de la ore sau zile (pentru o infecţie acută) până la luni sau ani (de exemplu, ca în cancerul de prostată). În general, pentru a standardiza calculele , durata de supravieţuire este socotită din momentul diagnosticării. Cu toate acestea, chiar şi cu utilizarea acestui punct de plecare, variabilitatea apare, deoarece pacienţii diferă în ceea ce priveşte punctul în care solicită îngrijiri medicale. În plus, unele boli, cum ar fi anumite tipuri de artrită, sunt indolente (fără durere) şi se dezvoltă lent, astfel încât pacienţii ar putea să nu poată identifica cu precizie debutul

Fig. 6.1 „Cât timp am la dispoziţie, doctore?" Preocuparea prognosticului. (Charles Barsotti/The New Yorker Collection/The Cartoon Bank.)

simptome sau amintesc momentul în care au solicitat îngrijiri medicale. În plus, atunci când supravieţuirea este luată în calcul din momentul diagnosticului, orice pacienţi care ar fi putut muri înainte de a fi pus un diagnostic sunt excluşi din numărare. Ce efect ar avea acest lucru asupra estimărilor noastre de prognostic?

O întrebare importantă este: „Cum se face diagnosticul?" Există un test *patognomonic clar* pentru boala în cauză? Un astfel de test nu este adesea disponibil. Uneori, o boală poate fi diagnosticată prin izolarea unui agent infecţios, dar pentru că oamenii pot fi purtători de organisme fără a fi efectiv infectaţi, nu ştim întotdeauna că organismul izolat este cauza bolii. Pentru unele boli, am putea prefera să punem un diagnostic prin confirmarea ţesutului prin biopsie, dar există adesea variabilitate în interpretarea lamelor de ţesut de către diferiţi patologi . O problemă suplimentară este că, în cazul anumitor probleme de sănătate, cum ar fi durerile de cap, durerile de spate şi dismenoree, nu este posibil un diagnostic specific de ţesut . În consecinţă, când spunem că supravieţuirea este măsurată din momentul diagnosticării, intervalul de timp nu este întotdeauna clar. Aceste aspecte ar trebui să fie reţinute în timp ce trecem la discutarea diferitelor abordări pentru estimarea prognosticului.

Prognosticul poate fi exprimat fie în termeni de decese cauzate de boală, fie în termeni de supravieţuitori cu boală. Deşi ambele abordări sunt utilizate în următoarea discuţie, punctul final final utilizat în scopul discuţiei noastre din acest exemplu este moartea. Deoarece moartea este inevitabilă, nu vorbim despre moarte versus a nu muri, ci mai degrabă despre extindere

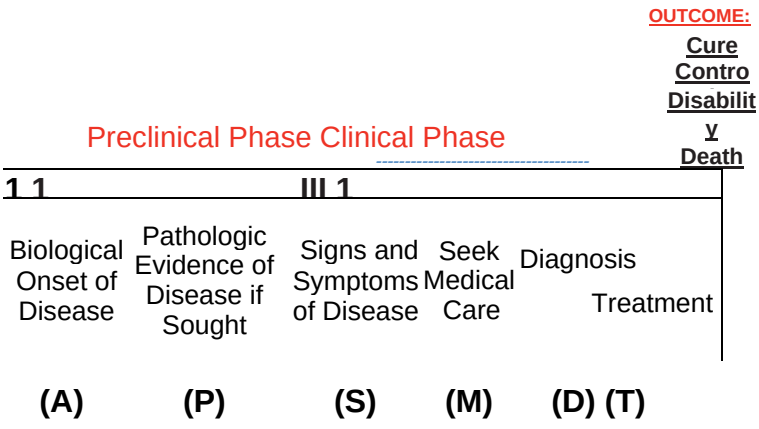


Fig. 6.2 The natural history of disease in a patient.

intervalul până la care apare moartea în urma diagnosticului. Pot fi utilizate și alte obiective, inclusiv intervalul de la diagnostic până la reapariția bolii sau de la diagnostic până la momentul deteriorării funcționale, complicații specifice bolii, dizabilitate sau modificări ale calității vieții pacientului, toate acestea putând fi afectate de invazivitatea tratamentului disponibil, când tratamentul a fost inițiat sau măsura în care unele dintre simptome pot fi prelungite, chiar dacă durata de viață a pacientului nu poate fi ameliorată. Toate acestea sunt măsuri importante, dar nu sunt discutate în acest capitol.

Caz-Fatality

Prima modalitate de a exprima prognosticul este *fatalitatea de caz,* care a fost discutată în Capitolul 4 . Letalitatea de caz este definită ca numărul de persoane care mor din cauza unei boli împărțit la numărul de persoane care au boala. Având în vedere că o persoană are boala, care este probabilitatea ca el sau ea să moară din cauza bolii? Rețineți că numitorul pentru fatalitatea de caz este numărul de persoane care au boala, ceea ce face ca aceasta să fie o proporție, în timp ce uneori este denumită în mod incorect o rată. Aceasta diferă de o *rată a mortalității,* în care numitorul include pe oricine expus riscul de a muri din cauza bolii - atât persoanele care au boala, cât și persoanele care nu au (încă) boala, dar la care s-ar putea dezvolta.

Fatalitatea de caz nu include nicio declarație explicită de timp. Cu toate acestea, timpul este exprimat implicit, deoarece letalitatea de caz este utilizată în general pentru bolile acute în care moartea, dacă apare, apare relativ curând după diagnostic. Astfel, dacă se cunoaște istoria naturală obișnuită a bolii, termenul *de fatalitate de caz* se referă la perioada de după diagnosticare în care s-ar putea aștepta să apară decesul.

Letalitatea de caz este ideală pentru bolile care sunt afecțiuni acute pe termen scurt. În bolile cronice, în care decesul poate apărea la mulți ani de la diagnostic și posibilitatea decesului din alte cauze devine mai probabilă, letalitatea de caz devine o măsură mai puțin utilă. De exemplu, în studiul cancerului de prostată, majoritatea bărbaților cu acest diagnostic mor din altă cauză, din cauza progresiei foarte lente a acestui cancer. Prin urmare, folosim abordări diferite pentru a exprima prognosticul în astfel de boli.

Persoană-Ani

O modalitate utilă de exprimare a mortalității este în ceea ce privește numărul de decese împărțit la anii persoană în care se observă un grup. Deoarece indivizii sunt adesea observați pentru diferite perioade de timp, unitatea utilizată pentru numărarea timpului de observare este anul-persoană. (Anii persoană au fost discutați anterior în Capitolul 3 , paginile 47 - 50 .) Numărul de ani-persoană pentru două persoane, fiecare dintre ele observată timp de 5 ani, este egal cu cel de 10 persoane, fiecare dintre ele observată timp de 1 an, adică 10 ani-persoană. Numărul de ani-persoană poate fi apoi adunat și numărul de evenimente, cum ar fi decesele, poate fi calculat în funcție de numărul de ani-persoană observați.

O problemă în folosirea anilor-persoană este că se presupune că fiecare an-persoană este echivalent cu fiecare alt an-persoană (adică, riscul este același în orice an-persoană observat). Cu toate acestea, acest lucru poate să nu fie adevărat. Luați în considerare situația în Fig. 6.3 prezintă două exemple de 10 persoane-ani: câte două persoane observate timp de 5 ani și câte cinci persoane observate timp de 2 ani. Sunt echivalente?

Să presupunem că situația este cea prezentată în Fig. 6.4 , în care perioada cu cel mai mare risc de deces este de la scurt timp după diagnostic până la aproximativ 20 de luni după diagnostic. În mod clar, majoritatea anilor persoană din primul exemplu (adică două persoane observate timp de 5 ani) vor fi în afara perioadei de cel mai mare risc (Fig. 6.5), timpii de la 20 de luni la 60 de luni. În schimb, majoritatea intervalelor de 2 ani ale celor cinci persoane prezentate în al doilea exemplu vor avea loc în perioada cu cel mai mare risc.

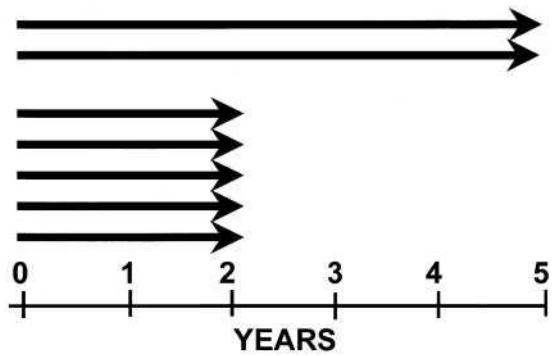


Fig. 6.3 Două exemple de 10 persoane-ani: două persoane, fiecare

observată timp de 5 ani, și cinci persoane, fiecare observată timp de 2 ani.

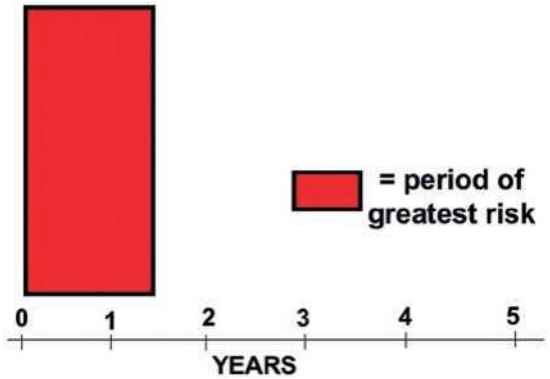


Fig. 6.4 Momentul perioadei de cel mai mare risc este de la scurt timp după diagnostic până la aproximativ 20 de luni după diagnostic.

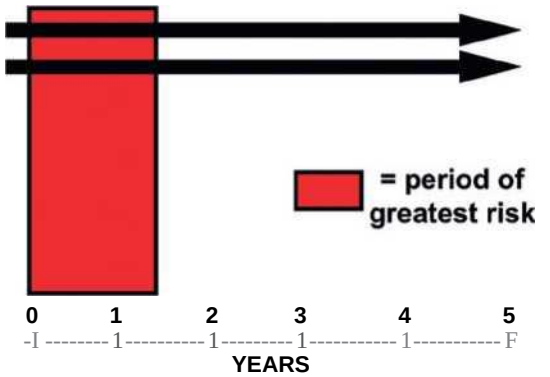


Fig. 6.5 Two people, each observed for 5 years, and the relation to the period of greatest risk.

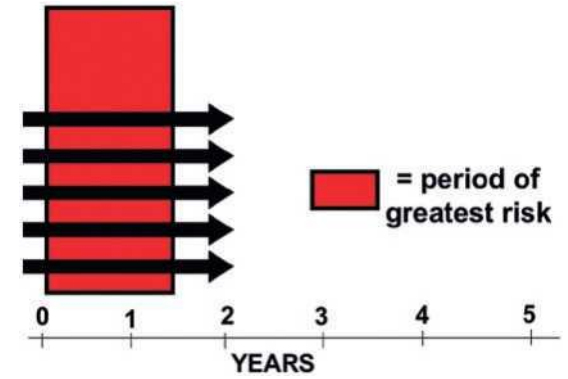


Fig. 6.6 Cinci persoane, fiecare observată timp de 2 ani, și relația cu perioada de cel mai mare risc.

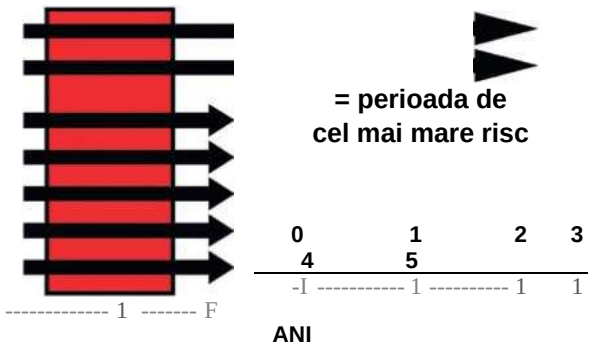


Fig. 6.7 Două exemple de 10 ani persoană în care perioada de cel mai mare risc este de la scurt timp după diagnostic până la aproximativ 20 de luni după diagnostic.

(Fig. 6.6). În consecință, când comparăm cele două exemple (Fig. 6.7), ar fi de așteptat mai multe decese în exemplul a cinci persoane observate timp de 2 ani decât în exemplul a două persoane observate timp de 5 ani. În ciuda acestei probleme, anii persoană sunt utili ca numitori ai ratelor de evenimente în multe situații, cum ar fi studiile randomizate (vezi Capitolele 10 și 11) și studii de cohortă (a se vedea capitolul 8). Rețineți că, așa cum sa discutat în alte manuale, [1] o rată pe persoană-ani este echivalentă cu o rată medie anuală. Astfel, o rată pe an-persoană poate fi comparată cu o rată anuală de Statistică Vitală pe baza estimării populației de la mijlocul perioadei . Acest lucru este util atunci când este interesant să se compare ratele per persoană-ani într-un studiu cu ratele populației.

Supraviețuire în cinci ani

O altă măsură folosită pentru a exprima prognosticul este *supraviețuirea la 5 ani.* Acest termen este folosit frecvent în medicina clinică , în special în evaluarea tratamentelor pentru cancer.

Supraviețuirea la 5 ani este procentul de pacienți care sunt în viață la 5 ani de la începerea tratamentului sau la 5 ani după diagnostic. (Deși supraviețuirea la 5 ani este adesea menționată ca o rată, este de fapt o proporție.) În ciuda utilizării pe scară largă a intervalului de 5 ani, trebuie subliniat că nu există nimic magic despre 5 ani. Cu siguranță nicio schimbare biologică semnificativă nu are loc brusc la 5 ani în istoria naturală a unei boli care să justifice utilizarea acesteia ca punct final. Cu toate acestea, cele mai multe decese cauzate de cancer au avut loc de obicei în această perioadă după

diagnostic, când a fost utilizat pentru prima dată în anii 1950, astfel încât supraviețuirea la 5 ani a fost folosită ca indice de succes în tratamentul cancerului de atunci. Unele literaturi despre bolile cronice, cum ar fi bolile cardiovasculare, folosesc supraviețuirea la 10 ani în loc de supraviețuirea la 5 ani.

O problemă cu utilizarea supraviețuirii pe 5 ani a devenit mai proeminentă în ultimii ani odată cu apariția unor programe de screening mai bune. Să examinăm un - exemplu ipotetic: Fig. 6.8 prezintă o cronologie pentru o femeie care a avut un debut biologic de cancer de sân în 2005. Deoarece boala era subclinică la acel moment, ea nu avea simptome. În 2013, a simțit un nodul în sân, ceea ce a precipitat o vizită la medicul ei, care a pus diagnosticul. Pacientul a suferit apoi o mastectomie. În 2015, a murit de cancer metastatic. După cum este măsurată prin supraviețuirea la 5 ani, care este adesea folosită în oncologie ca măsură a faptului că terapia a avut succes, această pacientă nu este un „succes", deoarece a supraviețuit doar 2 ani după diagnostic.

Să ne imaginăm acum că această femeie locuia într-o comunitate în care a existat o campanie agresivă de depistare a mamografiei pentru cancerul de sân (cronologie inferioară în Fig. 6.9). Ca și înainte, debutul biologic al bolii a avut loc în 2005, dar în 2010, ea a fost identificată prin

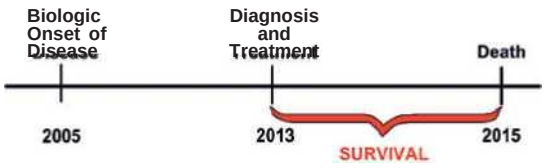


Fig. 6.8 The problem of 5-year survival in a screened population: I. Situation without screening.

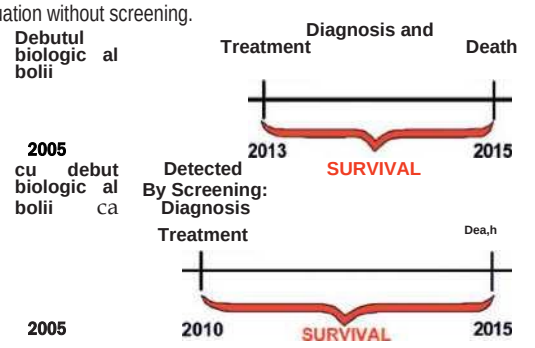


Fig. 6.9 The problem of 5-year survival in a screened population: II. Earlier disease detection by screening.

având o masă foarte mică în sân. A suferit o intervenție chirurgicală în 2010, dar a murit în 2015. Deoarece a supraviețuit timp de 5 ani după diagnostic și terapie, acum va fi identificată ca un „succes" terapeutic în ceea ce privește supraviețuirea la 5 ani. Cu toate acestea, această supraviețuire aparent mai lungă este un artefact. Moartea a avut loc încă în 2015; viața pacientului nu a fost prelungita prin depistarea precoce si terapie. Ceea ce s-a întâmplat este că intervalul dintre diagnosticul (și tratamentul) ei și decesul ei a fost mărit prin diagnosticul anterior, dar nu a existat nicio întârziere în momentul morții. (Intervalul dintre diagnosticul mai devreme din 2010, posibil prin testul de screening, și momentul obișnuit ulterioară de diagnosticare în 2013 se numește *timp de trecere*. Acest concept este discutat în detaliu în Capitolul 18 în contextul evaluării programelor de screening.) Este înșelător să se concluzioneze că, având în vedere supraviețuirea la 5 ani a pacientului, rezultatul celui de-al doilea scenariu este mai bun decât cel al primului, deoarece nu a avut loc nicio schimbare în istoria naturală a bolii, așa cum se reflectă în anul decesului. Într-adevăr, singura schimbare care a avut loc este că atunci când diagnosticul a fost pus cu 3 ani mai devreme (2010 vs. 2013), pacienta a primit îngrijiri medicale pentru cancer de sân, cu toate dificultățile aferente, pentru încă 3 ani. Astfel, atunci când se efectuează screening-ul, se poate observa o supraviețuire mai mare la 5 ani, nu pentru că oamenii trăiesc mai mult, ci doar pentru că a fost pus un diagnostic mai devreme. Acest tip de părtinire potențială (cunoscută sub numele de *părtinire a timpului de trecere)* trebuie luat în considerare în evaluarea oricărui program de screening înainte de a se putea concluziona că screening-ul este benefic în extinderea supraviețuirii.

O altă problemă cu supraviețuirea la 5 ani este că dacă vrem să ne uităm la experiența de supraviețuire a unui grup de pacienți care au fost diagnosticați cu mai puțin de 5 ani în urmă, în mod clar nu putem folosi acest criteriu, deoarece la acești pacienți sunt necesari 5 ani de observație pentru a calcula supraviețuirea la 5 ani. Prin urmare, dacă vrem să evaluăm o terapie care a fost introdusă cu mai puțin de 5 ani în urmă, supraviețuirea la 5 ani nu este o măsură adecvată.

O ultimă problemă legată de supraviețuirea la 5 ani este prezentată în Fig. 6.10 . Aici vedem curbele de supraviețuire pentru două populații , A și B. Supraviețuirea la cinci ani este de aproximativ 10%. Cu toate acestea, curbele care conduc la aceeași supraviețuire de 5 ani sunt destul de diferite. Deși supraviețuirea la 5 ani este aceeași în ambele grupuri, majoritatea deceselor din grupul A nu au avut loc până în al cincilea an, în timp ce majoritatea deceselor din grupul B au avut loc în primul an, deoarece au avut în general un timp mai scurt până la eveniment (deces) în comparație cu grupul A. Astfel, în

ciuda supraviețuirii identice la 5 ani, supraviețuirea pe parcursul celor 5 ani este clar mai bună pentru cei din grupul A.

Supraviețuire observată

JUSTIFICAREA TABELULUI VIEȚILOR

O altă abordare pentru cuantificarea prognosticului este utilizarea supraviețuirii observate efective a pacienților urmărite în timp, pe baza cunoașterii intervalului în care a avut loc evenimentul. În acest scop, folosim o *masă de viață*. Tabelele de viață au fost folosite de actuari pentru a estima riscul în populații timp de secole, când nu existau date despre indivizi. Metodele și modelele actuariale au fost aplicate într-un număr mare de situații, inclusiv proprietate/accidente, asigurări de viață, pensii și asigurări de sănătate, printre altele. Actuarii sunt acreditați, având o bază de statistici și probabilități, procese stocastice și metode și modele actuariale.

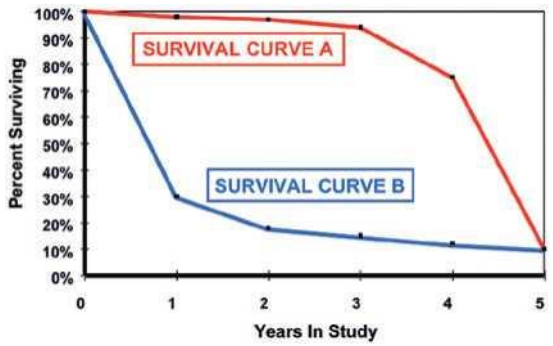


Fig. 6.10 Curbe de supraviețuire pe cinci ani la două populații ipotetice.

Să examinăm cadrul conceptual care stă la baza calculului ratelor de supraviețuire folosind un tabel de viață, mai ales când timpul exact al evenimentului nu este cunoscut, ci mai degrabă folosim intervalul în care a avut loc evenimentul.

Tabelul 6.1 prezintă un studiu ipotetic al rezultatelor tratamentului la pacienții care au fost tratați din 2010 până în 2014 și urmați până în 2015. (Prin doar o privire la acest tabel, puteți spune că exemplul este ipotetic, deoarece titlul indică faptul că niciun pacient nu a fost pierdut de urmărire!)

Pentru fiecare an calendaristic de tratament, tabelul arată numărul de pacienți înscriși în tratament și numărul de pacienți în viață în fiecare an calendaristic după inițierea tratamentului respectiv. De exemplu, din 84 de pacienți înscriși în tratament în 2010, 44 erau în viață în 2011, la un an după începerea tratamentului; 21 erau în viață în 2012; și așa mai departe.

Rezultatele din Tabelul 6.1 includ toate datele disponibile pentru evaluarea tratamentului. Dacă dorim să descriem prognosticul la acești pacienți tratați folosind toate datele din tabel, evident că nu putem folosi supraviețuirea la 5 ani, deoarece întregul grup de 375 de pacienți nu a fost observat timp de 5 ani. Am putut calcula supraviețuirea la 5 ani folosind doar primii 84 de pacienți care au fost înrolați în 2010 și observați până în 2015, deoarece ei au fost singurii observați timp de 5 ani. Cu toate acestea, acest lucru ne-ar cere să renunțăm la restul datelor, ceea ce ar fi regretabil, având în vedere efortul și cheltuielile implicate în obținerea datelor și, de asemenea, având în vedere lumina suplimentară pe care experiența de supraviețuire a acelor pacienți ar arunca asupra eficacității tratamentului. Întrebarea este: Cum putem folosi *toate* informațiile din Tabelul 6.1 pentru a descrie experiența de supraviețuire a pacienților din acest studiu?

TABEL 6.1 Studiu ipotetic al rezultatelor tratamentului la pacienții tratați în perioada 2010-2014 și urmăriți până în 2015 (niciunul nu a fost pierdut în urmărire)

		NUMĂR ÎN VIE LA ANIVERAREA TRATAMENTULUI				
Anul tratamentului	**Nr. Pacienți tratați**	**2001**	**2002**	**2003**	**2004**	**2005**
2010	84	44	21	13	10	8
2011	62		31	14	10	6
2012	93			50	20	13
2013	60				29	16
2014	76					43

To use all of the data, we rearrange the data from Table 6.1 as shown in Table 6.2. In this table, the data show the number of patients who started treatment each calendar year and the number of those who remained alive on each anniversary of the initiation of treatment. The patients who started treatment in 2014 were observed for only 1 year, because the study ended in 2015.

With the data in this format, how do we use the table? First we ask, "What is the probability of surviving for 1 year after the beginning of treatment?" To answer this, we divide the total number of patients who were alive 1 year after the initiation of treatment (197) by the total number of patients who started treatment (375; Table 6.3).

The probability of surviving the first year (P_1) is:

$$P_i = \frac{197}{375} \quad 0.525$$

Next, we ask, "What is the probability that, having survived the first year after beginning treatment, the patients will survive the second year?" We see in Table 6.4 that 197 people survived the first year, but for 43 of them (the ones who were enrolled in 2014), we have no further information because they were observed for only 1 year. Because 71 survived the second year, we calculate the probability of surviving the second year, if the patient survived the first year (P_2), as:

$$P_2 = \frac{71}{197 - 43} = 0.461$$

In the denominator we subtract the 43 patients for whom we have no data for the second year.

Following this pattern, we ask, "Given that a person has survived to the end of the second year, what is the probability, on average, that he or she will survive to the end of the third year?"

In Table 6.5, we see that 36 survived the third year. Although 71 had survived the second year, we have no further information on survival for 16 of them because they were enrolled late in the study. Therefore we subtract 16 from 71 and calculate the probability

TABELUL 6.2 Reorganizarea datelor din tabelul 6.1 , care arată supraviețuirea tabelată în funcție de ani de la înscrierea la tratament (niciunul nu a fost pierdut la urmărire)

		NUMĂR ÎN VIE LA sfârșitul anului				
Anul tratamentului	**Nr. Pacienți tratați**	**Anul I**	**Anul II**	**Anul 3**	**Anul 4**	**Anul 5**
2010	84	44	21	13	10	8
2011	62	31	14	10	6	
2012	93	50	20	13		
2013	60	29	16			
2014	76	43				

TABELUL 6.3 Analiza supraviețuirii la pacienții tratați în perioada 2010-2014 și urmăriți până în 2015 (niciunul nu a fost pierdut în urmărire): I

		NUMĂR ÎN VIE LA sfârșitul anului				
Anul tratamentului	**Nr. Pacienți tratați**	**Anul I**	**Anul II**	**Anul 3**	**Anul 4**	**Anul 5**
2010	84	44	21	13	10	8
2011	62	31	14	10	6	
2012	93	50	20	13		
2013	60	29	16			
2014	76	43				
Totaluri	375	197				
P_1 = Probabilitatea de a supraviețui în primul an =			197 / 375 = 0,525			

TABELUL 6.4 Analiza supraviețuirii la pacienții tratați în perioada 2010-2014 și urmăriți până în 2015 (niciunul pierdut în urma urmăririi): II

		NUMĂR ÎN VIE LA sfârșitul anului				
Anul tratamentului	Nr. Pacienți tratați	Anul I	Anul II	Anul III	Anul IV	Anul V
2010	84	44	21	13		10 8
2011	62	31	14	10	6	
2012	93	50	20	13		
2013	60	29	16			
2014	76	43				
Totaluri		197	71			

P_2 = Probabilitatea de a supraviețui în al 2-lea an = $\frac{71}{197}$ = 0,461

TABELUL 6.5 Analiza supraviețuirii la pacienții tratați în perioada 2010-2014 și urmăriți până în 2015 (niciunul pierdut în urma urmăririi): III

		NUMĂR ÎN VIE LA sfârșitul anului				
Anul tratamentului	Nr. Pacienți tratați	Anul I	Anul II	Anul 3	Anul 4	Anul 5
2010	84	44	21	13	10	8
2011	62	31	14	10	6	
2012	93	50	20	13		
2013	60	29	16			
2014	76	43				
Totaluri			71	36		

P_3 = Probabilitatea de a supraviețui celui de-al 3-lea $= \frac{36}{71 - 16} = 0,655$

de supraviețuire celui de-al treilea an, având în vedere supraviețuirea până la sfârșitul celui de-al doilea an (P_3),

$$P_3 = \frac{36}{71 - 16} \quad 0.655$$

după cum urmează:

Apoi întrebăm: „Dacă o persoană supraviețuiește până la sfârșitul celui de-al treilea an, care este probabilitatea ca el sau ea să supraviețuiască până la sfârșitul celui de-al patrulea an?"

După cum se vede în Tabelul 6.6 , un total de 36 de persoane au supraviețuit celui de-al treilea an, dar nu avem informații suplimentare pentru 13 dintre ei. Deoarece 16 au supraviețuit celui de-al patrulea an, probabilitatea de a = 0.696 supraviețui celui de-al patrulea an, dacă persoana a supraviețuit celui de-al treilea an (P_4), este:

$$P_4 = \frac{16}{36 - 13}$$

În cele din urmă, facem același calcul pentru al cincilea an (Tabelul 6.7). Vedem că 16 persoane au supraviețuit celui de-al patrulea an, dar că nu sunt disponibile informații suplimentare pentru 6 dintre ei.

Deoarece 8 persoane erau în viață la sfârșitul celui de-al cincilea an, probabilitatea de a supraviețui celui de-al cincilea an, dacă persoana a supraviețuit celui de-al patrulea an (P_5), este:

$$\frac{}{16 - 6} = 0,800$$

Folosind toate datele pe care le-am calculat, ne întrebăm: „Care este probabilitatea de a supraviețui pentru toți cei 5 ani?" Caseta 6.1 arată toate probabilitățile de supraviețuire pentru fiecare an individual pe care l-am calculat.

Acum putem răspunde la întrebarea: „Dacă o persoană este înscrisă în studiu, care este probabilitatea ca el sau ea

să supravieţuiască 5 ani după începerea tratamentului? Probabilitatea de a supravieţui timp de 5 ani este produsul fiecăreia dintre probabilităţile de a supravieţui în fiecare an, prezentate în Caseta 6.1 . Deci probabilitatea de a supravieţui timp de 5 ani este:

TABELUL 6.6 Analiza supraviețuirii la pacienții tratați în perioada 2010-2014 și urmăriți până în 2015 (niciunul pierdut pentru urmărire): IV

		NUMĂR ÎN VIE LA sfârșitul anului				
Anul tratamentului	**Nr. Pacienți tratați**	**Anul I**	**Anul II**	**Anul 3**	**Anul 4**	**Anul 5**
2010	84	44	21	13	10	8
2011	62	31	14	10	6	
2012	93	50	20	13		
2013	60	29	16			
2014	76	43				
Totaluri				36	16	

P_4 = Probabilitatea de a supraviețui celui de-al 4-lea $= \frac{16}{36 - 13} = 0,696$

TABELUL 6.7 Analiza supraviețuirii la pacienții tratați în perioada 2010-2014 și urmăriți până în 2015 (niciunul pierdut în urma urmăririi): V

		NUMĂR ÎN VIE LA sfârșitul anului				
Anul tratamentului	**Nr. Pacienți tratați**	**Anul I**	**Anul II**	**Anul 3**	**Anul 4**	**Anul 5**
2010	84	44	21	13	10	8
2011	62	31	14	10	s	
2012	93	50	20	13		
2013	60	29	16			
2014	76	43				
Totaluri					16	8

P_5 = Probabilitatea de a supraviețui celui de-al 5-lea an $= \frac{8}{16 - 6}$

CASETA 6.1 PROBABILITATEA DE SUPRAVIETUIRE PENTRU FIECARE AN DE STUDIU

P_1 = Probabilitatea de a supraviețui în primul an = $\frac{197}{375}$ = 0,525 = 52,5%

P_2 = Probabilitatea de a supraviețui în al 2-lea an dat fiind supraviețuirea până la sfârșitul primului an = $\frac{71}{}$ = 0,461 = 46,1%

P_3 = Probabilitatea de a supraviețui celui de-al 3-lea an dat supraviețuirea până la sfârșitul celui de-al 2-lea an = $\frac{36}{}$ = 0,655 = 65,5%

P_4 = Probabilitatea de a supraviețui celui de-al 4-lea an dat fiind supraviețuirea până la sfârșitul celui de-al 3-lea an = $\frac{16}{36 - 13}$ = 0,696 = 69,6%

P_5 = Probabilitatea de a supraviețui celui de-al 5-lea an dat fiind supraviețuirea până la sfârșitul celui de-al 4-lea an = $\frac{8}{16 - 6}$ = 0,800 = 80,0%

$= P_1 \times P_2 \times P_3 \times P_4 \times P_5$
$= 0,525 \times 0,461 \times 0,655 \times 0,696 \times 0,800$
$= 0,088$ sau 8,8%

Probabilitățile de supraviețuire la diferite perioade de timp sunt prezentate în Caseta 6.2 . Aceste calcule pot fi prezentate grafic într-o curbă de supraviețuire, așa cum se vede în Fig. 6.11 . Rețineți că aceste calcule folosesc toate datele pe care le-am obținut, inclusiv datele pentru pacienții care nu au fost observați pe toți cei 5 ani de

studiu. Ca urmare, utilizarea datelor este economică şi eficientă.

CASETA 6.2 PROBABILITĂȚI CUMULATE DE A SUPRAVIEȚUI LA DIFERITE DURATAȚI DE TIMP

Probabilitatea de a supraviețui 1 an = P_1 = 0,525 = 52,5%
Probabilitatea de a supraviețui 2 ani = P_1 x P_2 = 0,525 x 0,461 = 0,242 = 24,2%
Probabilitatea de a supraviețui 3 ani = P_1 x P_2 x P_3 = 0,525 x 0,461 x 0,655 = 0,159 = 15,9%
Probabilitatea de a supraviețui 4 ani = P_1 x P_2 x P_3 x P_4 = 0,525 x 0,461 x 0,655 x 0,696 = 0,110 = 11,0%
Probabilitatea de a supraviețui 5 ani = P_1 x P_2 x P_3 x P_4 x P_5 = 0,525 x 0,461 x 0,655 x 0,696 x 0,800 = 0,088 = 8,8%

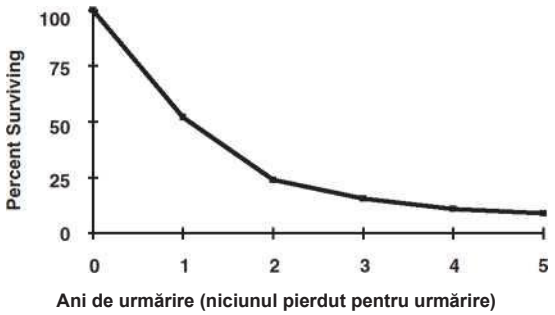


Fig. 6.11 Curba de supraviețuire pentru un exemplu ipotetic de pacienți tratați în perioada 2010-2014 și urmăriți până în 2015.

CALCULUL UNUI TABEL DE VIEȚI

Să vedem acum datele din acest exemplu în forma tabelară standard în care sunt prezentate de obicei pentru calcularea unui tabel de viață. În exemplul tocmai discutat, persoanele pentru care datele nu au fost disponibile pentru toți cei 5 ani de studiu au fost cele care au fost înscrise la ceva timp după începerea studiului, deci nu au fost observate pe toată perioada de 5 ani. Cu toate acestea, în aproape fiecare studiu de supraviețuire, subiecții sunt, de asemenea, pierduți din urmărire. Fie nu pot fi găsiți, fie refuză să continue să participe la studiu. În calcularea tabelului de viață, persoanele pentru care datele nu sunt disponibile pentru întreaga perioadă de urmărire – fie pentru că urmărirea nu a fost posibilă, fie pentru că au fost înscrise după începerea studiului – sunt numite *retrageri* (sau *pierderi în urma urmăririi* sau *observații cenzurate).*

Tabelul 6.8 arată datele din acest exemplu cu informații furnizate despre numărul de decese și numărul de retrageri din fiecare interval. Coloanele sunt numerotate doar pentru referință (adică, nu există nici un sens inerent numerotării). Rândul direct sub etichetele coloanei oferă termenii care sunt adesea utilizați în calculele tabelului de viață. Următoarele cinci rânduri ale tabelului oferă date pentru cei 5 ani de studiu.

TABELUL 6.8 **Rearanjarea datelor în format standard pentru calculele tabelului de viață**

(1) Interval de la începutul tratamentului	(2) În viață la începutul intervalului	(3) A murit în timpul intervalului	(4) S-a retras în timpul intervalului
x	l_x	d_x	W_x
anul 1	375	178	0
al 2-lea an	197	83	43
al 3-lea an	71	19	16
al 4-lea an	36	7	13
al 5-lea an	16	2	6

Coloanele sunt după cum urmează:

Coloana (1): Intervalul de la începutul tratamentului.

Coloana (2): numărul de subiecți de studiu care erau în viață la începutul fiecărui interval.

Coloana (3): numărul de subiecți de studiu care au murit în acel interval.

Coloana (4): Numărul care s-au „retras" în timpul intervalului – adică numărul de subiecți de studiu care nu au putut fi urmăriți pentru întreaga perioadă de studiu, fie pentru că s-au pierdut din urmărire, fie pentru că au fost înscriși după începerea studiului.

Tabelul 6.9 adaugă patru coloane suplimentare la Tabel 6.8 . Aceste coloane arată calculele. Noile coloane sunt după cum urmează:

Coloana (5): numărul de persoane care sunt efectiv - expuse riscului de a muri în timpul intervalului. Pierderile pentru urmărire (retrageri) în fiecare interval de timp se presupune că au avut loc în mod uniform pe parcursul întregului interval. (Această ipoteză este cel mai probabil să fie valabilă atunci când intervalul este scurt.)

TABLE 6.9 **Calculating a Life Table**

(1) Interval Since Beginning Treatment	(2) Alive at Beginning of Interval	(3) Died During Interval	(4) Withdrew During Interval	(5) Effective No. Exposed to Risk of Dying During Interval: Col (2) - ½ [Col	(6) Proportion Who Died During Interval: Col (3) Col (5)	(7) Proportion Who Did Not Die During Interval: 1 - Col (6)	(8) Cumulative Proportion Who Survived From Enrollment to End of Interval: Cumulative Survival
x	l_x	d_x	W_x	l'_x	q_x	P_x	P_x
1st year	375	178	0	375.0	0.475	0.525	0.525
2nd year	197	83	43	175.5	0.473	0.527	0.277
3rd year	71	19	16	63.0	0.302	0.698	0.193
4th year	36	7	13	29.5	0.237	0.763	0.147
5th year	16	2	6	13.0	0.154	0.846	0.124

Prin urmare, presupunem că, în medie, au fost expuşi riscului pentru *jumătate* din interval. În consecinţă, pentru a calcula numărul de persoane expuse riscului în fiecare interval, scădem jumătate din retragerile din acel interval, aşa cum este indicat în titlul pentru coloana 5.

Coloana (6): Proporţia care a murit în timpul intervalului se calculează împărţind:

Numărul care au murit în timpul intervalului (coloana 3)
Numărul care au fost efectiv expuşi riscului de a muri în timpul intervalului (coloana 5)

Coloana (7): proporţia celor care nu au murit în timpul intervalului — adică proporţia celor care au fost în viaţă la începutul intervalului şi care au supravieţuit întregului interval = 1,0 — proporţia celor care au murit în timpul intervalului (coloana 6).

Coloana (8): Proporţia care au supravieţuit din momentul în care au fost înscrişi în studiu până la sfârşitul acestui interval (supravieţuire cumulativă). Aceasta se obţine prin înmulţirea proporţiei care au fost în viaţă la începutul acestui interval şi care au supravieţuit acestui interval cu proporţia care au supravieţuit de la înscriere până la sfârşitul intervalului anterior. Astfel, fiecare dintre cifrele din coloana 8 indică proporţia persoanelor înscrise în studiu care au supravieţuit până la sfârşitul fiecărui interval. Acest lucru va fi demonstrat prin calcularea primelor două rânduri din Tabelul 6.9 .

Să ne uităm la datele pentru primul an. (În aceste calcule, vom rotunji rezultatele la fiecare pas şi vom folosi cifrele rotunjite în calculul următor. În realitate, totuşi, când se calculează tabelele de viaţă, cifrele nerotunjite sunt utilizate pentru calcularea fiecărui interval ulterior, iar la sfârşitul tuturor calculelor, toate cifrele sunt rotunjite în scopul prezentării rezultatelor.) Au fost 375 de subiecţi în viaţă la începutul anului care au fost înscrişi în studiu. înscriere (coloana 2). Dintre aceştia, 178 au murit în primul an (coloana 3). Toţi subiecţii au fost urmăriţi în primul an, deci nu au existat retrageri (coloana 4) . În consecinţă, 375 de persoane au fost efectiv expuse riscului de a muri în acest interval (coloana 5). Proporţia celor decedaţi în acest interval a fost 0,475: 178 (numărul celor decedaţi [coloana 3]) împărţit la 375 (numărul celor care au fost expuşi riscului de a muri [coloana 5]). Proporţia care nu a murit în timpul intervalului este 1,0 — [proporţia care a murit (1,0 — 0,475)] = 0,525 (coloana 7). Pentru primul an după înscriere, aceasta este şi proporţia care a supravieţuit de la înscriere până la sfârşitul intervalului (coloana 8).

Acum să ne uităm la datele pentru al doilea an. Aceste calcule sunt importante de înţeles deoarece servesc drept model pentru calcularea fiecărui an succesiv în tabelul de viaţă.

Pentru a calcula numărul de subiecţi în viaţă la începutul celui de-al doilea an, începem cu numărul în viaţă de la începutul primului *an* şi scădem din acel număr numărul deceselor şi retragerilor din acel an. La începutul celui de-al doilea an, aşadar,

197 de subiecți erau în viață la începutul intervalului (coloana 2 [375 - 178 - 0]). Dintre aceștia, 83 au murit în al doilea an (coloana 3). Au fost 43 de retrageri care au fost observate de numai 1 an (coloana 4). După cum sa discutat mai devreme, scădem jumătate din retrageri, 21,5 (43/2), din cele 197 care erau în viață la începutul intervalului, obținând 175,5 persoane care erau efectiv expuse riscului de a muri în acest interval (coloana 5). Proporția care au murit în acest interval (coloana 6) a fost 0,473, adică 83 (numărul celor decedați [coloana 3]) împărțit la 175,5 (numărul care au fost expuși riscului de a muri [coloana 5]). Proporția celor care nu au murit în interval este 1,0 - proporția celor care au murit (1,0 - 0,473) = 0,527 (coloana 7). Proporția subiecților care au supraviețuit de la începutul tratamentului până la sfârșitul celui de-al doilea an este produsul de 0,525 (proporția care au supraviețuit de la începutul tratamentului până la sfârșitul primului an, adică începutul celui de-al doilea an) înmulțit cu 0,527 (proporția persoanelor care erau în viață la începutul celui de-al doilea an și au supraviețuit până la sfârșitul celui de-al doilea an) . Astfel, 27,7% dintre subiecți au supraviețuit de la începutul tratamentului până la sfârșitul celui de-al doilea an. Privind la ultima intrare din coloana 8, vedem că 12,4% din toți indivizii înscriși în studiu au supraviețuit până la sfârșitul celui de-al cincilea an.

Lucrați prin anii rămași în Tabelul 6.9 pentru a fi sigur că înțelegeți conceptele și calculele implicate.

Metoda Kaplan-Meier

Spre deosebire de abordarea tabelelor de viață tocmai demonstrată, în metoda Kaplan-Meier, [2] intervale predeterminate (cum ar fi 1 lună sau 1 an) nu sunt utilizate. Mai degrabă, identificăm momentul exact în care a avut loc fiecare deces sau eveniment de interes, astfel încât fiecare deces sau eveniment să încheie intervalul anterior și să pornească un nou interval (și un nou rând în tabelul Kaplan-Meier). Numărul de persoane care au murit în acel moment este folosit ca numărător, iar numărul în viață până la acel moment (inclusiv cei care au murit în acel moment) este folosit ca numitor, după ce se scad orice retrageri care au avut loc înainte de acel punct.

Să ne uităm la micul studiu ipotetic prezentat în Fig. 6.12 . Au fost studiați șase pacienți, dintre care patru au murit și doi au fost pierduți de urmărire („retrageri"). Decesele au avut loc la 4, 10, 14 și 24 de luni de la înscrierea în studiu. Datele sunt configurate așa cum se arată în Tabelul 6.10 :

Coloana (1): timpii pentru fiecare deces din momentul înscrierii (momentul în care a fost inițiat tratamentul).

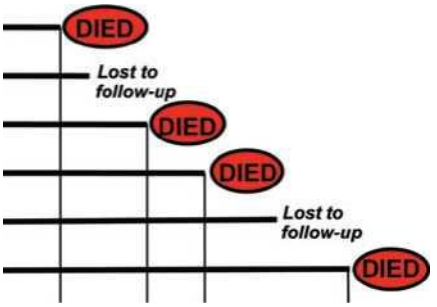


Fig. 6.12 Hypothetical example of a study of six patients analyzed by the Kaplan-Meier method.

TABELUL 6.10 **Calcularea supraviețuirii folosind metoda Kaplan-Meier** [a]

(1) Timp până la deces De la începerea tratamentului (Luni)	(2) Nr. Viu de fiecare	(3) Nu. Cine a murit la De fiecare	(4) Proporția celor care au murit în acel moment: Col (3) / Col (2)	(5) Proporția celor care au supraviețuit la acel 1 - Col (4)	(6) Proporția cumulată care a supraviețuit până în acel moment: Supraviețuire
4	6	1	0,167	0,833	0,833
10	4	1	0,250	0,750	0,625

14	3	1	0,333	0,667	0,417
24	1	1	1.000	0.000	0.000

[a] Vezi textul și Fig. 6.12 privind retragerile.

Coloana (2): numărul de pacienţi care erau în viaţă şi urmăriţi în momentul decesului respectiv, inclusiv cei care au murit în acel moment.

Coloana (3): numărul celor care au murit în acel moment.

Coloana (4): Proporţia celor care erau în viaţă şi urmaţi (coloana 2) care au murit în acel moment (coloana 3) (coloana 3/coloana 2).

Coloana (5): proporţia celor care au fost în viaţă şi au supravieţuit (1,0 — coloana 4).

Coloana (6): Supravieţuirea cumulativă (proporţia celor care au fost înscrişi iniţial şi au supravieţuit până la acel moment).

Să luăm în considerare primul rând al tabelului. Primul deces a avut loc la 4 luni, moment în care şase pacienţi erau în viaţă şi urmaţi (vezi Fig. 6.12). Un deces a avut loc în acest moment (coloana 3), pentru o proporţie de 1/6 = 0,167 (coloana 4). Proporţia care au supravieţuit în acel moment este 1,0 — coloana 4 sau 1,0 — 0,167 = 0,833 (coloana 5), care este, de asemenea, supravieţuirea cumulativă în acest moment (coloana 6).

Următorul deces a avut loc la 10 luni de la înscrierea iniţială a celor şase pacienţi în studiu, iar datele pentru această perioadă sunt văzute în următorul rând al tabelului. Deşi înainte de acesta a avut loc un singur deces, numărul în viaţă şi urmat este doar patru, deoarece a existat şi o retragere înainte de acest punct (nu este prezentat în tabel, dar văzut în Fig. 6.12). Astfel, a existat un deces (coloana 3) şi, aşa cum se vede în Tabelul 6.10 , proporţia celor decedaţi este de 1/4 sau 0,250 (coloana 4). Proporţia care au supravieţuit este 1,0 — coloana 4 sau 1,0 — 0,250 = 0,750 (coloana 5). În cele din urmă, proporţia cumulată care a supravieţuit (coloana 6) este produsul dintre proporţia care a supravieţuit până la sfârşitul intervalului anterior (până chiar înainte de moartea anterioară) văzută în coloana 6 a primului rând (0,833) şi proporţia care a supravieţuit din acel moment până chiar înainte de al doilea deces (al doilea rând din coloana 5, 0,750). Produsul = 0,625 - adică 62,5% dintre cei înscrişi iniţiali au supravieţuit până în acest moment. Examinaţi următoarele două rânduri ale tabelului pentru a vă asigura că înţelegeţi conceptele şi calculele implicate.

Valorile calculate în coloana 6 sunt reprezentate grafic aşa cum se vede în Fig. 6.13 . Reţineţi că datele sunt reprezentate în trepte, mai degrabă decât într-o pantă netezită, deoarece, după scăderea supravieţuirii rezultată din fiecare deces, supravieţuirea rămâne apoi neschimbată până la următorul deces.

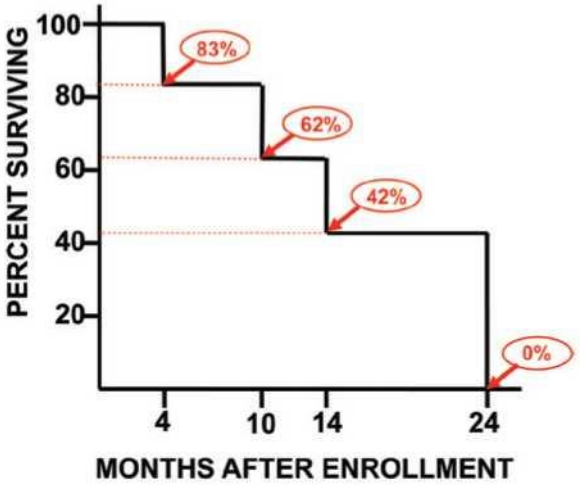


Fig. 6.13 Graficul Kaplan-Meier al studiului ipotetic de supravieţuire a şase pacienţi prezentat în Fig. 6.12 . Procentele în roşu arată proporţiile cumulate care au supravieţuit după fiecare dintre decesele afişate în Fig. 6.12 şi sunt preluate din coloana 6 in Tabelul 6.10 . (Vezi discuţia despre Kaplan- Metoda Meier activată pagina 134.)

Când sunt disponibile informaţii despre momentul exact al decesului, metoda Kaplan-Meier foloseşte în mod clar aceste informaţii, deoarece datele sunt utilizate pentru a defini intervalele, în loc de intervale arbitrare predeterminate utilizate în metoda tabelelor de viaţă. Utilizarea tehnologiei moderne pentru a comunica cu pacienţii, desfăşurată simultan în diferite site-uri de studiu şi conectarea electronică a datelor de mortalitate la bazele de date de cercetare permit cercetătorilor să identifice examinarea timpului evenimentului. În plus, sunt disponibile cu uşurinţă programe de calculator care fac ca metoda Kaplan-Meier să fie uşor de calculat şi pentru seturi mari de date. Majoritatea studiilor longitudinale din literatura publicată raportează acum date despre supravieţuire folosind metoda Kaplan-Meier. De exemplu, în 2000, Rosenhek şi colegii au raportat un studiu pe pacienţi cu stenoză aortică asimptomatică, dar severă. [3] O problemă nerezolvată a fost dacă pacienţii cu boală asimptomatică ar trebui înlocuite valvele aortice. Anchetatorii au examinat istoria naturală a acestei afecţiuni pentru a evalua supravieţuirea globală a acestor pacienţi şi pentru a identifica predictorii de rezultat.

Gibson şi colegii [4] a studiat asocierea dintre calciul arterelor coronare (CAC) şi evenimentele cerebrovasculare incidente (CVE) la 6.779 de participanţi la Studiul Multi-Etnic al Aterosclerozei (MESA) şi apoi

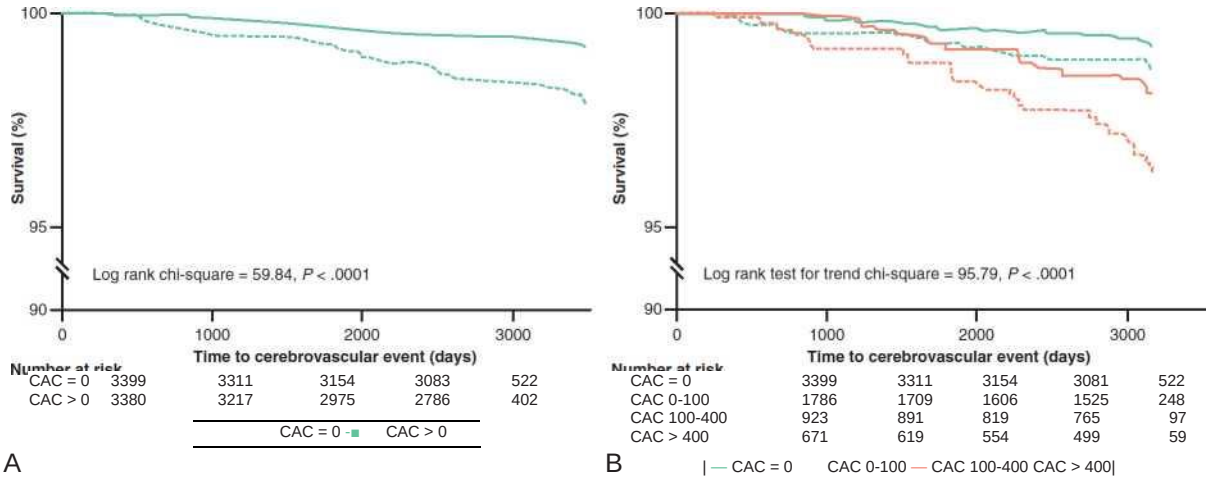


Fig. 6.14 (A) Analiza Kaplan-Meier care arată supraviețuirea fără evenimente a participanților cu și fără calciu din artera coronariană *(CAC)* și evenimente cerebrovasculare incidente (CVE) în cohorta MESA (Studiul multietnic al aterosclerozei). (B) Analiza Kaplan-Meier care arată supraviețuirea fără evenimente CVE a participanților cu 0, 0 până la 100, **>** 100 până la 400 și **>** 400 CAC (unități Agatston) și CVE incidentă în cohorta MESA. (De la Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK și colab. Calciul arterei coronare și evenimentele cerebrovasculare incidente într-o cohortă asimptomatică. Studiul MESA. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:1108-1115.)

urmată în medie de 9,5 ani. Fig. 6.14A arată analiza Kaplan-Meier a supraviețuirii fără CVE prin prezența sau absența CAC la momentul inițial. Participanții cu CAC prezent în timpul examinării inițiale au avut o rată de supraviețuire fără CVE mai scăzută în comparație cu participanții cu CAC absent la vizita inițială. În Fig. 6.14B , autorii au împărțit participanții în patru grupuri în funcție de CAC la vizita inițială (CAC: 0, 0 până la 100, **>** 100 până la 400 și **>** 400 unități Agatston) și putem vedea clar o curbă separată pentru fiecare grup care arată o supraviețuire fără CVE gradată semnificativ.

Ipoteze realizate în utilizarea tabelelor de viață și a metodei Kaplan-Meier

Două ipoteze importante sunt făcute în utilizarea tabelelor de viață și a metodelor Kaplan-Meier. Prima este că nu a existat nicio schimbare seculară (temporală) a eficacității tratamentului sau a supraviețuirii de-a lungul timpului calendaristic. Adică, presupunem că, pe perioada studiului, nu a existat nicio îmbunătățire a tratamentului și că supraviețuirea într-un an calendaristic al studiului este aceeași ca și în alt an calendaristic al studiului. În mod clar, dacă un studiu este efectuat pe mai mulți ani, această presupunere poate să nu fie valabilă deoarece, din fericire, terapiile se îmbunătățesc în timp. Dacă suntem îngrijorați că eficacitatea terapiei s-ar putea fi schimbat pe parcursul studiului, am putea examina datele timpurii separat de datele ulterioare. Dacă par să difere, perioadele timpurii și cele ulterioare ar putea fi analizate separat și efectele comparate.

A doua ipoteză se referă la urmărirea persoanelor înscrise în studiu. Practic, în fiecare studiu din viața reală, participanții sunt pierduți de urmărire. Oamenii pot fi pierduți de urmărire din mai multe motive. Unii pot muri și nu pot fi urmăriți. Unii se pot muta sau caută îngrijire în altă parte. Unii se pot pierde pentru că boala lor dispare și se simt bine. În majoritatea studiilor, nu cunoaștem motivele reale ale pierderilor de urmărire. Cum putem face față problemei persoanelor pierdute în urma urmăririi pentru care, prin urmare, nu avem informații suplimentare despre supraviețuire? Deoarece avem date de referință despre aceste persoane, am putea compara caracteristicile persoanelor pierdute în urmărire cu cele ale persoanelor care au rămas în studiu. Dacă o mare parte din populația studiată este pierdută pentru urmărire, rezultatele studiului vor fi mai puțin valide. Provocarea este de a minimiza pierderile de urmărire. În orice caz, a doua presupunere făcută în analiza tabelului de viață este că experiența de supraviețuire a persoanelor care sunt pierdute din urma urmăririi este aceeași cu cea a celor care sunt urmăriți. Deși această ipoteză este făcută în scopuri de

calcul, de fapt, validitatea ei poate fi adesea discutabilă. În ceea ce privește mortalitatea, totuși, ipoteza poate fi verificată prin intermediul legăturii cu Indicele Național al Decesului din Statele Unite, care permite compararea mortalității celor pierduți de urmărire cu cei care continuă să fie urmăriți.

Deși termenul *tabel de viață* ar putea sugera că aceste metode sunt utile doar pentru calcularea supraviețuirii, nu este așa. Moartea nu trebuie să fie punctul final în aceste calcule. De exemplu, *supraviețuirea* poate fi calculată ca timp până la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, timpul până la dezvoltarea unei recidive a cancerului sau timpul de supraviețuire fără efecte secundare ale tratamentului. În plus, deși putem analiza o singură curbă de supraviețuire, de multe ori cel mai mare interes constă în compararea a două sau mai multe curbe de supraviețuire, cum ar fi cei care sunt tratați și cei care nu sunt tratați într-un studiu randomizat. În efectuarea unor astfel de comparații, sunt disponibile metode statistice pentru a determina dacă o curbă este semnificativ diferită de alta.

O a treia ipoteză este specifică tabelelor tradiționale de viață, dar nu și metodei Kaplan-Meier și se referă la utilizarea intervalelor predeterminate la calcularea tabelelor de viață. Motivul principal pentru a folosi metoda tabelului de viață față de metoda Kaplan-Meier este că, dacă nu suntem capabili să identificăm momentul exact al evenimentului, trebuie să folosim un interval arbitrar în care a avut loc evenimentul. Ulterior, nu putem identifica momentul exact al retragerilor din studiu. Prin urmare, este important să presupunem că există o distribuție uniformă a riscului și a retragerii în fiecare interval de timp și că nu există o schimbare rapidă a riscului sau a retragerii într-un interval de timp. O modalitate rezonabilă de a realiza această ipoteză este de a face intervalul cât mai scurt posibil.

EXEMPLU DE UTILIZARE A UNUI TABEL DE VIAȚI

Tabelele de viață sunt utilizate practic în fiecare domeniu clinic. Cu toate acestea, ele sunt mai puțin utilizate în prezent și au fost înlocuite cu metoda Kaplan-Meier, în care anchetatorii sunt capabili să identifice momentul exact al evenimentului pentru fiecare participant la studiu. Tabelele de viață au fost mijloacele standard prin care supraviețuirea este exprimată și comparată mult timp, înainte de stabilirea metodei Kaplan-Meier. Să examinăm câteva exemple. Unul dintre marile triumfuri ale pediatriei din ultimele decenii a fost tratamentul leucemiei la copii. Cu toate acestea, îmbunătățirea a fost mult mai mare pentru albi decât pentru negri, iar motivele acestei diferențe nu sunt clare. Într-o perioadă în care ratele de supraviețuire de la leucemia acută din copilărie creșteau rapid, a fost efectuat un studiu pentru a explora diferențele rasiale în supraviețuire. Figurile. 6.15 până la 6.17 arata datele din acest studiu. [5] Curbele se bazează pe tabele de viață care au fost construite folosind abordarea discutată mai devreme.

Fig. 6.15 arată supraviețuirea copiilor albi și negri cu leucemie în Baltimore pe o perioadă de 16 ani. Niciun copil de culoare nu a supraviețuit mai mult de 4 ani, dar unii copii albi au supraviețuit până la 11 ani în această perioadă de observație de 16 ani.

Ce schimbări au avut loc în supraviețuirea în cei 16 ani de studiu? Fig. 6.16 și Fig. 6.17 arată modificări ale mortalității prin leucemie în timp la albi și, respectiv, la negri. Perioada de 16 ani a fost împărțită în trei perioade: 1960-1964 *(linie continuă)* , 1965-1969 *(linie punctată)* și 1970-1975 *(linie punctată)*.

În alb (vezi Fig. 6.16), supraviețuirea a crescut în fiecare perioadă succesivă. De exemplu, dacă examinăm supraviețuirea pe 3 ani analizând punctul de 3 ani de pe fiecare

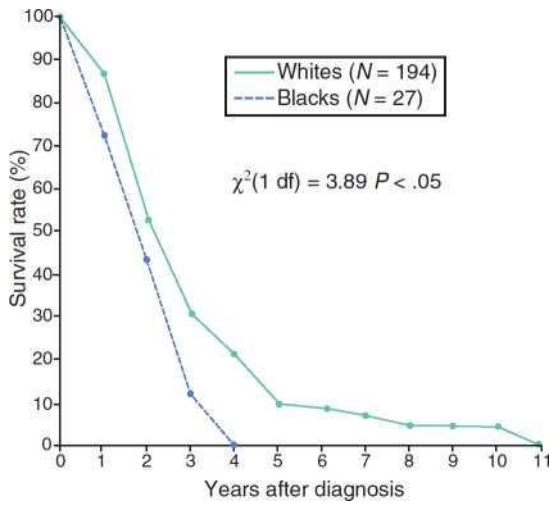


Fig. 6.15 Supraviețuirea copiilor cu vârsta cuprinsă între 0 și 19 ani cu: leucemie acută limfoitică după rasă, metropolitanul Baltimore, 1960-1975. (Din Szklo M, Gordis L, Tonascia J, Kaplan E. The changing survivorship of white and black children with leukemia. *Cancer.* 1978;42:59-66. Copyright 1978 American Cancer Society. Retipărit cu permisiunea Wiley-Liss, Inc., o subsidiară a lui John Wiley & Sons, Inc.)

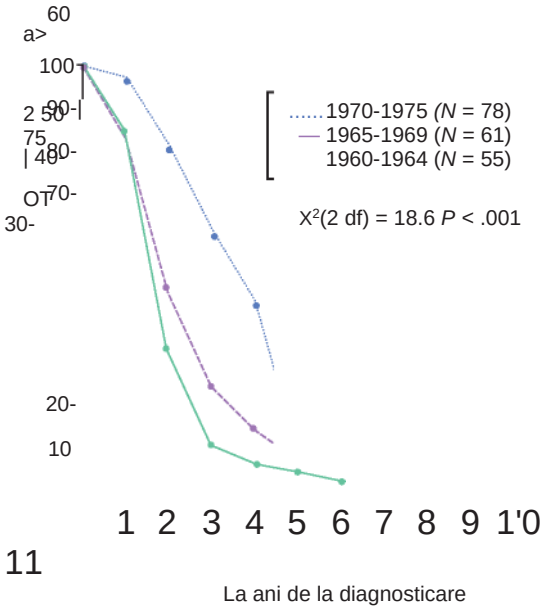


Fig. 6.16 Modificări temporale în supraviețuirea copiilor albi cu vârsta cuprinsă între 0 și 19 ani cu leucemie limfocitară acută, metropolitan Baltimore, 1960 - *1975.* (Din Szklo M, Gordis L, Tonascia J, Kaplan E. The changing survivorship of white and black children with leukemia. Copyright - *46297. Cancer.* 1978 Societatea Americană de Cancer Retipărită cu permisiunea Wiley-Liss, Inc., o filială a lui John Wiley & Sons, Inc.)

curba succesiva, vedem ca supravietuirea sa imbunatatit de la 8% la 25% la 58%. În schimb, la negri (vezi Smochin. 6.17) a existat o îmbunătățire mult mai mică a supraviețuirii în timp; curbele pentru cele două perioade ulterioare de 5 ani aproape se suprapun.

Ce explică această diferență rasială? În primul rând, trebuie să ținem cont de numărul mic implicat și de posibilitatea ca diferențele să se fi putut datora întâmplării. Să presupunem, totuși, că diferențele sunt reale. În ultimele decenii, s-au înregistrat progrese uriașe în tratamentul leucemiei prin terapie combinată, inclusiv radiații ale sistemului nervos central adăugate chimioterapiei De ce, atunci, există o diferență rasială în supraviețuire? De ce îmbunătățirea terapiei care a fost atât de eficientă la copiii albi nu a avut un beneficiu comparabil la copiii de culoare? Analize ulterioare ale intervalului de la momentul în care mama a observat simptomele până la momentul diagnosticului și tratamentului au indicat că diferențele de supraviețuire nu par să se datoreze unei întârzieri a părinților de culoare care caută sau obțin îngrijire medicală. Deoarece leucemia acută este mai severă la negri și mai avansată la momentul diagnosticului, diferența rasială ar putea reflecta diferențe biologice ale

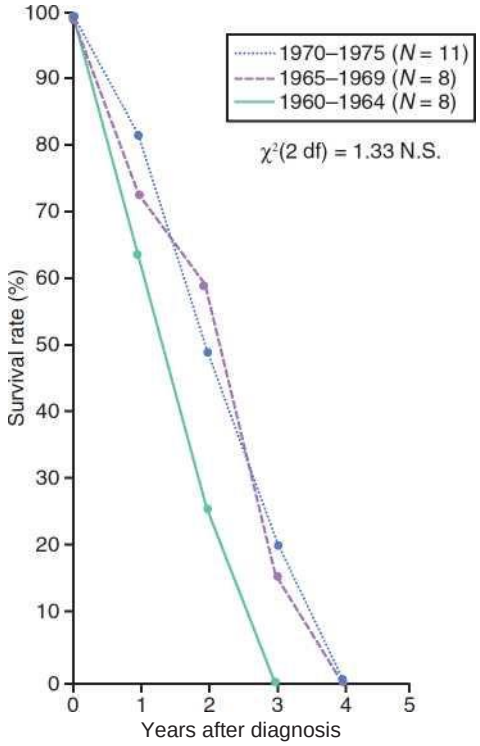


Fig. 6.17 Temporal changes in survival of black children aged 0 to 19 years with acute lymphocytic leukemia, metropolitan Baltimore, 1960-1975. (From Szklo M, Gordis L, Tonascia J, Kaplan E. The changing survivorship of white and black children with leukemia. *Cancer.* 1978;42:59-66. Copyright 1978 American Cancer Society. Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

bolii, cum ar fi un

formă mai agresivă și rapid progresivă a bolii. Explicația definitivă nu este cunoscută.

Efecte aparente asupra prognosticului îmbunătățirilor diagnosticului

Am discutat ipoteza făcută în utilizarea unui tabel de viață conform căreia nu a avut loc nicio îmbunătățire a eficacității tratamentului în timpul calendaristic în perioada studiului. O altă problemă în calcularea și interpretarea ratelor de supraviețuire este efectul posibil al îmbunătățirii metodelor de diagnosticare în timpul calendaristic.

Un exemplu interesant a fost raportat de Feinstein și colegii săi. [6] Ei au comparat supraviețuirea unei cohorte de

pacienţi cu cancer pulmonar trataţi pentru prima dată în 1977 cu supravieţuirea unei cohorte de pacienţi cu cancer pulmonar trataţi.

din 1953 până în 1964. Supraviețuirea la șase luni a fost mai mare în ultimul grup atât pentru grupul total, cât și pentru subgrupele formate pe baza stadiului bolii. Autorii au descoperit că îmbunătățirea aparentă a supraviețuirii s-a datorat parțial *migrației pe etape,* un fenomen arătat în Fig. 6.18A până la C.

În Fig. 6.18A , pacienții cu cancer sunt împărțiți în stadii „bune" și „rele", pe baza faptului dacă au avut metastaze

fost repartizați într-o etapă „proasta", deoarece micro-metastazele lor ar fi fost acum recunoscute folosind o tehnologie de diagnostic îmbunătățită care devenise disponibilă (vezi Fig. 6.18C). Dacă acest lucru s-ar fi întâmplat, supraviețuirea în funcție de etapă ar părea să se fi îmbunătățit chiar dacă tratamentul nu ar fi devenit mai eficient în acest timp.

Să luăm în considerare un exemplu ipotetic care

unrecognized (see Fig. 6.18B).

Stadiul diagnosticat	Grupuri incluse în fiecare etapă de Aplicarea metodelor de diagnosticare a: Etapa 1980 diagnosticată		Grupuri incluse în fiecare etapă prin aplicarea metodelor de diagnostic de: 1980
Etapa 1 : Fără metastaze detectabile - „Stadiul bun"	Fara metastaze	Etapa I : Fără metastaze detectabile - „Stadiul bun"	Fara metastaze
			M icrometastaze care nu sunt detectabile prin metode precoce

detectabile în 1980. Unii pacienți cărora li s-ar fi atribuit un stadiu „bun" în 1980 ar fi putut avea micro-metastaze în acel moment, ceea ce ar fi fost

Cu toate acestea, până în 2000, pe măsură ce tehnologia de diagnostic s-a îmbunătățit, mulți dintre acești pacienți ar fi

ilustrează acest efect al unei astfel de migrații de etapă. Fig. 6.19A până la C arată un studiu ipotetic al mortalității cazurilor de cancer pentru 300 de pacienți în două perioade de timp, 1980 și 2000,

Grupuri incluse în fiecare etapă prin aplicarea metodelor de diagnosticare a:

Stadiul diagnosticat	1980	2000
Etapa I : Fără metastaze detectabile - „Stadiul bun"	Fara metastaze	Fara metastaze
	Micrometastaze care nu sunt detectabile prin metode timpurii	

Etapa II : Metastaze detectabile - „Stadiul rău"	Metastases detectable by clinical exam and x-rays	Stage II: Metastases - "Bad Stage"	Metastases detectable by clinical exam and x-rays

O B

Etapa II : Detectabil		**Micrometastaze care pot fi detectate numai prin metode mai noi ale perioadei ulterioare**
Metastaze - „Stadiul rău”	**Metastaze detectabile prin examen clinic și radiografii**	**Metastaze detectabile prin examen clinic și radiografii**

Fig. 6.18 Migrarea etapei. (A) Clasificarea cazurilor după prezența sau absența metastazelor detectabile în 1980. (B) Prezența micro-metastazelor nedetectabile în 1980. (C) Impactul îmbunătățirii diagnosticului micro-metastazelor în 2000 asupra clasificării cazurilor după prezența sau absența metastazelor detectabile.

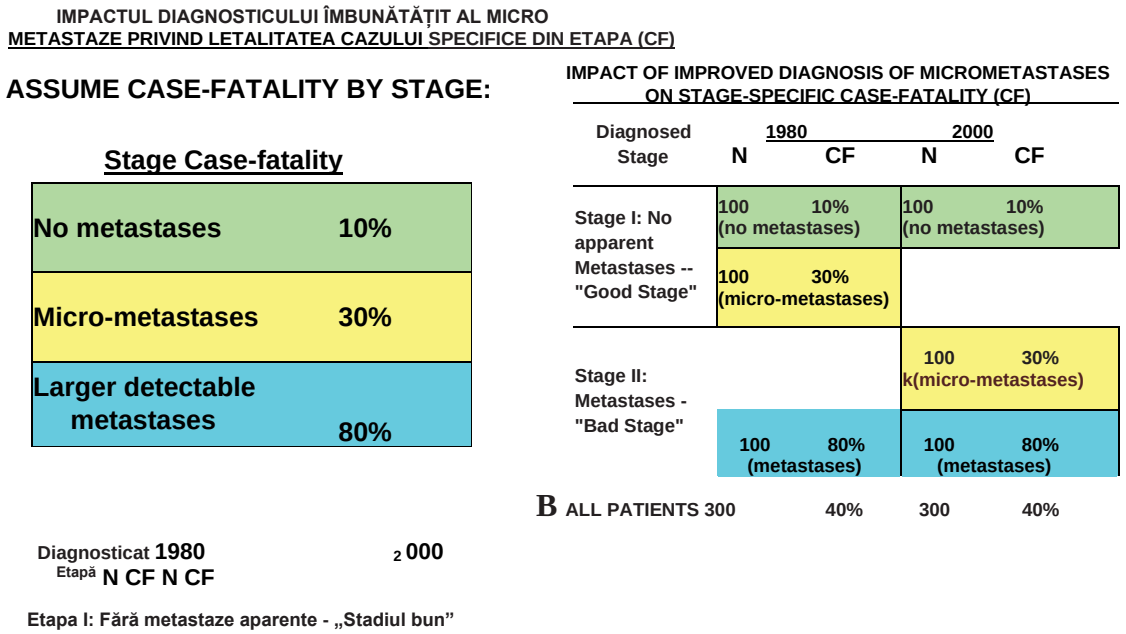


Fig. 6.19 Exemplu ipotetic de migrare a etapei. (A) Letalitatea presupusă în funcție de etapă. (B) Impactul diagnosticului îmbunătățit al micro-metastazelor asupra fatalității de caz specifice *(CF)*. (C) Îmbunătățiri aparente ale supraviețuirii specifice etapei ca urmare a migrării etapei chiar și fără nicio îmbunătățire a eficacității tratamentului.

presupunând nicio îmbunătățire a eficacității terapiei disponibile între cele două perioade. Vom presupune că așa cum se arată în Fig. 6.19A , în ambele perioade de timp, fatalitatea cazului este de 10% pentru pacienții care nu au metastaze, 30% pentru cei cu micro-metastaze și 80% pentru cei cu metastaze. Privind la Fig. 6.19B , vedem că în 1980, 200 de pacienți au fost clasificați în stadiul I. O sută dintre acești pacienți nu au avut metastaze, iar 100 au avut micro-metastaze nerecunoscute. Decesele lor au fost astfel de 10%, respectiv 30%. În 1980, 100 de pacienți aveau metastaze clar evidente și au fost clasificați în stadiul II; letalitatea lor a fost de 80%.

Ca urmare a îmbunătățirii tehnologiei de diagnosticare în anul 2000, la cei 100 de pacienți afectați au fost detectate micrometastaze, iar acești pacienți au fost clasificați în stadiul II (vezi Fig. 6.19C). Deoarece prognosticul pacienților cu micrometastaze este mai prost decât cel al celorlalți pacienți din stadiul I și pentru că, în perioada ulterioară de studiu, pacienții cu micrometastaze nu mai sunt incluși în lotul stadiului I (pentru că au migrat în stadiul II), letalitatea cazurilor pentru pacienții în stadiul I pare să scadă de la 20% în perioada incipientă la 10% în perioada ulterioară. Cu toate acestea, deși prognosticul pacienților care au migrat din stadiu

I până la stadiul II a fost mai rău decât cel al celorlalți din stadiul I, prognosticul pentru acești pacienți a fost totuși mai bun decât cel al celorlalți pacienți din stadiul II, care aveau metastaze mai mari, mai ușor de diagnosticat și o letalitate de 80%. În consecință, caz-letalitatea pentru pacienții în stadiu
II de asemenea, pare să se fi îmbunătățit, scăzând de la 80% în perioada inițială la 55% în perioada ulterioară, *chiar și în absența oricărei îmbunătățiri a eficacității tratamentului.*

Îmbunătățirile aparente ale supraviețuirii atât la pacienții în stadiul I, cât și la stadiul II rezultă doar din clasificarea schimbată a pacienților cu micrometastaze în perioada ulterioară. Privind la linia de jos a figurii, vedem că letalitatea de 40% pentru toți cei 300 de pacienți nu s-a schimbat de la perioada inițială la perioada ulterioară. Doar decesele aparente specifice etapei s-au schimbat. Prin urmare, este important să excludem posibilitatea migrării etapelor înainte de a atribui orice îmbunătățire aparentă a prognosticului eficacității îmbunătățite a îngrijirii medicale.

Autorii numesc migrația pe etape *fenomenul Will Rogers* . Se face referire la Will Rogers, un umorist american în timpul crizei economice din anii 1930. La acea vreme, din cauza dificultăților economice, mulți locuitori din Oklahoma au părăsit statul și au migrat în California. Rogers a comentat: „Când cei Okies au părăsit Oklahoma și s-au mutat în California, au crescut nivelul mediu de inteligență în ambele state".

Timpul mediu de supraviețuire

O altă abordare pentru exprimarea prognosticului este timpul median de supraviețuire, care este definit ca durata de timp în care jumătate (50%) din populația studiată supraviețuiește. De ce ar trebui să folosim timpul mediu de supraviețuire mai degrabă decât timpul mediu de supraviețuire, care este o medie a timpilor de supraviețuire? Supraviețuirea medie oferă două avantaje față de supraviețuirea medie. În primul rând, este mai puțin afectată de extreme, în timp ce media poate fi afectată în mod semnificativ chiar și de un singur lucru aberant. Una sau două persoane cu un timp de supraviețuire foarte lung ar putea afecta semnificativ media, chiar dacă toți ceilalți timpi de supraviețuire au fost mult mai scurti. În al doilea rând, dacă am folosi supraviețuirea medie, ar trebui să observăm toate decesele din populația studiată înainte ca media să poată fi calculată. Cu toate acestea, pentru a calcula supraviețuirea medie, ar trebui să observăm doar decesele a jumătate din grupul sub observație.

Supraviețuirea relativă

Să luăm în considerare supraviețuirea la 5 ani pentru un grup de bărbați de 30 de ani cu cancer colorectal. Ce ne-am aștepta să fie supraviețuirea lor la 5 ani dacă nu ar avea cancer colorectal? În mod clar, ar fi aproape 100%. Astfel, comparăm supraviețuirea observată la bărbații tineri cu cancer colorectal cu o supraviețuire de aproape 100% care este așteptată la cei fără cancer colorectal. Ce se întâmplă dacă luăm în considerare un grup de bărbați de 80 de ani cu cancer colorectal? Nu ne-am aștepta la nimic aproape de 100% supraviețuire la 5 ani la o populație de această vârstă, chiar dacă nu are cancer colorectal. Am dori să comparăm supraviețuirea observată la bărbații de 80 de ani cu cancer colorectal cu supraviețuirea așteptată a bărbaților de 80 de ani fără cancer colorectal. Așadar, pentru orice grup de oameni cu o boală, dorim să comparăm supraviețuirea lor cu supraviețuirea la care ne-am aștepta în această grupă de vârstă, chiar dacă nu au avut boala. Aceasta este cunoscută sub numele de *supraviețuire relativă* .

Supraviețuirea relativă este astfel definită ca raportul dintre supraviețuirea observată și supraviețuirea așteptată:

$$\text{Supraviețuirea relativă} = \frac{\text{Supraviețuirea observată la persoanele cu boală}}{\text{Supraviețuirea } \textbf{așteptată} \text{ dacă boala a fost absentă}}$$

Supraviețuirea relativă chiar face vreo diferență? Tabelul 6.11 prezintă datele pentru pacienții cu cancer de

TABELUL 6.11 Supraviețuirea la cinci ani observată și relativă (%) în funcție de vârstă pentru cancerul de colon și rect, 1990-1998: Programul SEER, 1970-2011

Varsta (an)	Supraviețuire observată (%)	Supraviețuire relativă (%)
< 50	64	65
50-64	61,9	65.4
65-74	54.3	62,9
> 75	35.5	55,8

SEER, Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate Finale (Studiu).
Cu amabilitatea dr. Louise Brinton și a domnului Jake Thistle de la Institutul Național al Cancerului, folosind Programul SEER, 1970-2011.

colon şi rect, atât supravieţuirea relativă, cât şi supravieţuirea observată din 1990 până în 1998. Când ne uităm la grupele de vârstă mai înaintate, care au rate ridicate de mortalitate din alte cauze, există o mare diferenţă între supravieţuirea observată şi cea relativă. Cu toate acestea, la tineri, care în general nu mor din alte cauze, supravieţuirea observată şi relativă pentru cancerul de colon şi rect nu diferă semnificativ.

Un alt mod de a vedea supravieţuirea relativă este prin examinarea curbelor ipotetice de supravieţuire pe 10 ani ale bărbaţilor de 80 de ani prezentate în Fig. 6.20A până la D. Pentru referinţă, Smochin. 6.20A arată o curbă de supravieţuire perfectă de 100% (curba orizontală din partea de sus) pe cei 10 ani ai perioadei de studiu. Fig. 6.20B adaugă o curbă a supravieţuirii observate - adică supravieţuirea reală observată la acest grup de pacienţi cu boală pe o perioadă de 10 ani. După cum se vede în Fig. 6.20C , supravieţuirea aşteptată pentru acest grup de bărbaţi de 80 de ani este în mod clar mai mică de 100% deoarece decesele din alte cauze sunt semnificative în această grupă de vârstă. Supravieţuirea relativă este raportul dintre supravieţuirea observată şi supravieţuirea aşteptată. Deoarece supravieţuirea aşteptată este mai mică decât supravieţuirea perfectă (100%) şi supravieţuirea aşteptată este numitorul acestor calcule, supravieţuirea relativă va fi mai mare decât supravieţuirea observată (vezi Fig. 6.20D).

Generalizarea datelor de supravieţuire

Un ultim punct în legătură cu istoria naturală şi prognosticul bolii este întrebarea care pacienţi sunt selectaţi pentru studiu. Să ne uităm la un exemplu.

Crizele febrile sunt frecvente la sugari. Copiii care sunt altfel sănătoşi experimentează adesea o convulsie în asociere cu febră mare. Se pune întrebarea dacă aceşti copii ar trebui trataţi cu un regim de fenobarbital sau un alt - medicament anti-convulsivant pe termen lung. Adică, este o criză febrilă un avertisment de epilepsie ulterioară sau este pur şi simplu un fenomen asociat cu febră la sugari, caz în care este puţin probabil ca copiii să aibă convulsii nonfebrile ulterioare?

Pentru a lua o decizie raţională cu privire la tratament, întrebarea pe care trebuie să o punem este: „Care este riscul ca un copil care a avut o criză febrilă să aibă o criză ulterioară nonfebrilă?" Fig. 6.21 prezintă rezultatele unei analize de către Ellenberg şi Nelson a studiilor publicate. [7]

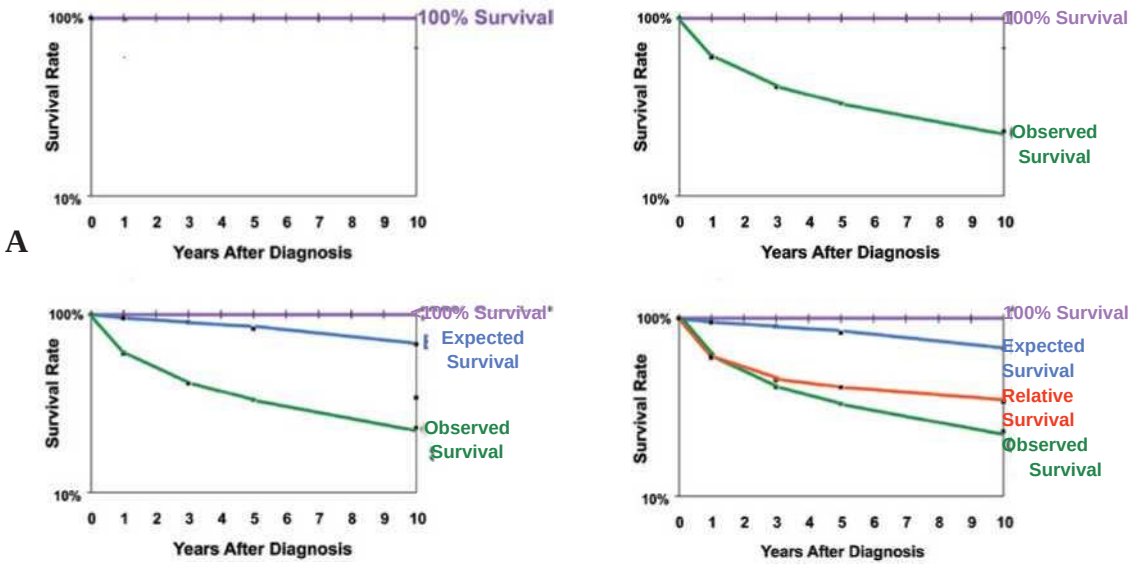


Fig. 6.20 Relative survival. (A) 100% survival over 10 years. (B) Observed survival. (C) Observed and expected survival. (D) Observed, expected, and relative survival.

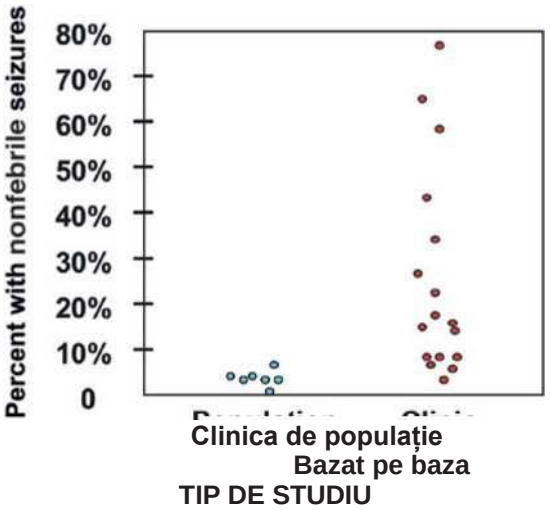


Fig. 6.21 Procentul copiilor care au avut convulsii nonfebrile după una sau mai multe convulsii febrile, după designul studiului. (Modificat din Ellenberg JH, Nelson KB. Sample selection and the natural history of disease: studies on febrile seizures . *JAMA.* 1980;243:1337 - 1340.)

Fiecare punct arată procentul de copii cu convulsii febrile care au dezvoltat ulterior convulsii nonfebrile într-un studiu diferit Autorii au împărţit studiile în două grupuri: studii bazate pe populaţie şi studii bazate în clinici individuale, cum ar fi clinicile de epilepsie sau pediatrie. Rezultatele din diferite studii clinice arată o gamă considerabilă a riscului de apariţie ulterioară a convulsiilor nonfebrile. Cu toate acestea, rezultatele studiilor bazate pe populaţie arată puţine variaţii în ceea ce priveşte riscul, iar rezultatele tuturor acestor studii tind să se grupeze la un nivel scăzut de risc.

De ce ar trebui să difere cele două tipuri de studii? Ce rezultate ai crede? Fiecare dintre clinici a avut probabil criterii de selecţie diferite şi modele de trimitere diferite. În consecinţă, diferitele riscuri observate în diferitele studii clinice sunt probabil rezultatul selecţiei diferitelor populaţii în fiecare dintre clinici. În schimb, în studiile bazate pe populaţie (care de fapt pot fi selectate aleatoriu), acest tip de variaţie datorată selecţiei este redus sau eliminat, ceea ce explică gruparea strânsă a datelor şi constatarea rezultată că riscul de convulsii nonfebrile este foarte scăzut. Punctul important este că poate fi foarte tentant să se uite la dosarele pacienţilor dintr-un singur spital şi să generalizeze constatările la toţi pacienţii din populatia generala. Totuşi, aceasta nu este o abordare legitimă, deoarece pacienţii care vin la o anumită clinică sau spital adesea nu sunt reprezentativi pentru toţi pacienţii din comunitate. Aceasta nu înseamnă că studiile efectuate la un singur spital sau clinică nu pot avea valoare. Într-adevăr, sunt multe de învăţat din efectuarea de studii în spitale individuale. Cu toate acestea, aceste studii sunt deosebit de predispuse la *prejudecăţi de selecţie* şi această posibilitate trebuie întotdeauna avută în vedere atunci când sunt interpretate constatările din astfel de studii şi potenţiala generalizare a acestora.

CASETA 6.3 CINCI ABORDĂRI PENTRU EXPRIMAREA PROGNOSTICULUI

1. Caz de fatalitate
2. Supravieţuire de 5 ani
3. Supravieţuire observată
4. Timpul mediu de supravieţuire
5. Supravieţuire relativă

Concluzie

Acest capitol a discutat cinci moduri de exprimare a prognosticului (Caseta 6.3). Care este cea mai bună abordare depinde de tipul de date disponibile, de metodele de colectare a datelor şi de scopul analizei datelor.

REFERINŢE

1. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiologie: Dincolo de elementele de bază.* a 3-a ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett; 2014.
2. Kaplan EL, Meier P Estimare neparametrică din observaţii incomplete. *J Am Stat Asoc.* 1958;53:457-481.
3. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictori ai rezultatului în stenoza aortică severă, asimptomatică. *N Engl J Med.* 2000;343:611-617.
4. Gibson AO, Blaha MJ, Arnan MK şi colab. Calciul arterei coronare şi evenimentele cerebrovasculare incidente într-o cohortă asimptomatică. Studiul MESA. *Imagistica JACC Cardiovasc* . 2014;7:1108- 1115.
5. Szklo M, Gordis L, Tonascia J, et al. Supravieţuirea în schimbare a copiilor albi şi negri cu leucemie. *Cancer.* 1978;42: 59-66.
6. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. Fenomenul Will Rogers: migrarea în etape şi noi tehnici de diagnostic ca sursă de statistici înşelătoare pentru supravieţuirea în cancer. *N Engl J Med.* 1985;312:1604-1608.
7. Ellenberg JH, Nelson KB. Selecţia probei şi istoria naturală a bolii: studii asupra convulsiilor febrile. *JAMA.* 1980;243: 1337-1340.

ÎNTREBĂRI DE REVIZUIRE PENTRU CAPITOLUL 6

Întrebarea 1 se bazează pe informaţiile prezentate în tabelul de mai jos:

Anul tratamentului	Nr. Pacienţi trataţi	NU. A PACIENŢILOR ÎN VIE LA FIECARE ANIVERARE DE LA ÎNCEPEREA TRATAMENTULUI		
		1	al 2-lea	al 3-lea
2012	75	60	56	48
2014	63	55	31	
2015	42	37		
Total	180	152	87	48

Un total de 180 de pacienţi au fost trataţi pentru boala X din 2012 până în 2014, iar progresul acestora a fost urmărit până în 2015. Rezultatele tratamentului sunt prezentate în tabel. Niciun pacient nu a fost pierdut de urmărire.

1 *Care este probabilitatea de a supravieţui timp de 3 ani?* _____

2 *O ipoteză importantă în acest tip de analiză este că:*

a. Tratamentul sa îmbunătăţit în perioada studiului
b. Calitatea evidenţei s-a îmbunătăţit în perioada studiului
c. Nu s-a produs nicio schimbare în eficacitatea tratamentului în perioada studiului
d. An equal number of men and women were enrolled each year
e. None of the above

3 *Care dintre următoarele este un indice bun al severităţii unei boli acute pe termen scurt?*

a. Rata mortalităţii specifice cauzei
b. supravieţuire la 5 ani
c. Caz-fatalitate
d. Rata de mortalitate standardizată
e. Nici una dintre cele de mai sus

A fost introdus un test de diagnostic care va detecta o anumită boală cu 1 an mai devreme decât este detectată de obicei. Care dintre următoarele este cel mai probabil *să se întâmple bolii în decurs de 10 ani de la introducerea testului? (Să presupunem că detectarea precoce nu are niciun efect asupra istoriei naturale a bolii. De asemenea, să presupunem că nu au loc schimbări în practicile de certificare a decesului pe parcursul celor 10 ani.)*

a. Rata prevalenţei perioadei va scădea
b. Supravieţuirea aparentă la 5 ani va creşte
c. Rata mortalităţii ajustată în funcţie de vârstă va scădea
d. Rata mortalităţii ajustată în funcţie de vârstă va creşte
e. Rata de incidenţă va scădea

Which of the following statements about relative survival is true?

a. It refers to survival of first-degree relatives
b. It is generally closer to observed survival in elderly populations
c. It is generally closer to observed survival in young populations
d. It generally differs from observed survival by a constant amount, regardless of age
e. None of the above

Întrebările de la 6 la 8 se bazează pe datele din tabelul de mai jos. Datele au fost obţinute dintr-un studiu pe 248 de pacienţi cu sindrom de imunodeficienţă dobândită (SIDA) cărora li s-a administrat un nou tratament şi urmaţi pentru a determina supravieţuirea. Populaţia studiată a fost urmărită timp de 36 de luni.

Notă: purtaţi calculele în tabel cu patru zecimale (de exemplu, 0,1234), dar daţi răspunsul final la trei zecimale (de exemplu, 0,123 sau 12,3%).

6 *Pentru acei oameni care au supravieţuit în al doilea an, care este probabilitatea de a muri în al treilea an?* _____

7 *Care este probabilitatea ca o persoană înscrisă în studiu să supravieţuiască până la sfârşitul celui de-al treilea an?*

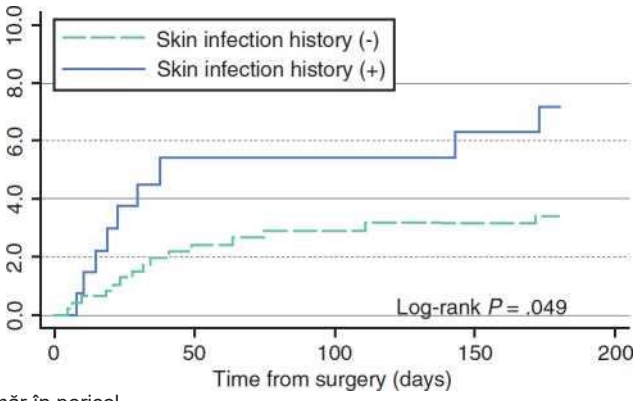
Supravieţuirea pacienţilor cu sindrom de imunodeficienţă dobândită după diagnostic

(1) Interval de la începutul tratamentului (luni)	(2) În viaţă la începutul intervalului	(3) A murit în timpul intervalului	(4) S-a retras în timpul intervalului	(5) Numărul efectiv expus la riscul de deces în timpul intervalului: Col (2) - 1 [Col (4)]	(6) Proporţia care a murit în timpul intervalului: Col (3) Col (5)	(7) Proporţia care nu a murit în timpul intervalului: 1 - Col (6)	(8) Proporţia cumulată care a supravieţuit de la înscriere până la sfârşitul
x	l_x	d_x	W_x	l'_x	q_x	P_x	P_x
1-12	248	96	27				
13-24	125	55	13				
25-36	57	55	2				

8 *Înainte de a raporta rezultatele acestei analize de supravieţuire, anchetatorii au comparat caracteristicile iniţiale ale celor 42 de persoane care s-au retras din studiu înainte de încheierea acestuia cu cele ale participanţilor care au avut o urmărire completă. Acest lucru a fost făcut pentru care dintre următoarele motive:*

a. Pentru a testa dacă randomizarea a avut succes
b. Pentru a verifica modificări ale prognosticului în timp,
c. Pentru a verifica dacă cei care au rămas în studiu reprezintă populaţia totală de studiu expuse şi
d. Pentru a determina dacă rezultatul acestora cine a rămas în studiu este acelaşi cu cel rezultatul populaţiei de bază
e. Pentru a verifica existenţa factorilor de confuzie în grupuri neexpuse

9 *Această întrebare se bazează pe un studiu al lui Faraday şi colab. unde au examinat asocierea dintre istoricul infecţiei cutanate şi infecţia locului chirurgical (SSI) după o intervenţie chirurgicală electivă. Ei au urmărit 613 pacienţi timp de aproximativ 6 luni. Figura de mai jos prezintă estimările Kaplan-Meier ale incidenţei cumulate a SSI sau a morţii infecţioase în funcţie de antecedentele de infecţie a pielii. Folosind cifra, timpul mediu de supravieţuire este:*



Număr în pericol				
Istoricul infecţiilor cutanate (-)	478	417	415	413
Istoricul infecţiilor cutanate (+)	135	106	105	104

(Faraday N, Rock P, Lin EE, şi colab. Istoricul trecut de infecţie a pielii şi riscul de SSI după o intervenţie chirurgicală electivă *Ann Surg*. 2013;257:150-154.)

a. 30-50 days
b. 60-80 days
c. 90-110 days
d. 120-130 de zile
e. Din această cifră nu se pot obține informații

În studiul Faraday (a se vedea întrebarea 9), care dintre următoarele este/sunt ipoteze(e) necesare atunci când se utilizează Kaplan

Meier method to estimate cumulative incidence:

a. The incidence of SSI events is less than 10% in the study population
b. Those who are lost to follow-up before 6 months have the same survival experience as those who remain in the study
c. Events and loss to follow-up occur at a constant rate during each time interval
d. Those who are censored prior to 6 months are more likely to develop SSI than those who are not censored prior to 6 months

UTILIZAREA EPIDEMIOLOGIEI PENTRU IDENTIFICAREA CAUZA BOLII

În Secţiunea I, am abordat problemele definirii şi diagnosticării bolii şi descrierii transmiterii , dobândirii şi istoriei naturale a acesteia în populaţii. În Secţiunea II, ne întoarcem la o problemă diferită: Cum proiectăm şi realizăm studii pentru a elucida etiologia şi factorii de risc pentru boala umană? Dacă organizăm o intervenţie preventivă, de unde ştim dacă va fi eficientă? Astfel de studii sunt extrem de importante atât în medicina clinică, cât şi în practica sănătăţii publice.

Această secţiune începe cu o discuţie despre modelele de bază ale studiilor care sunt utilizate în studiile epidemiologice (Capitolele 7 până la 11). Începem cu observaţii care ar putea fi făcute de un medic practicant, unde poate apărea un grup neobişnuit de boli. Descriem componentele studiilor observaţionale (Cap 7), abordând mai întâi asociaţiile la nivel de comunitate şi apoi studiile transversale. Apoi trecem la studiile de cohortă (Capitolul 8) şi la modurile în care măsurăm asocierile. Urmează o scurtă comparaţie a studiilor de cohortă şi de caz-control (Capitolul 9). Acesta este urmat de două capitole (10 şi 11) care prezintă studii randomizate, care sunt adevărate experimente. Apoi descriem modul în care rezultatele din astfel de studii pot fi utilizate pentru a estima riscurile de îmbolnăvire asociate cu expuneri specifice (Capitolele 12 şi 13). În cele din urmă, abordăm problemele de inferenţă cauzală (Capitolele 15 şi 16).

De ce ar trebui un clinician să fie preocupat de etiologia bolii? Rolul tradiţional al clinicianului nu a fost acela de a trata boala odată ce aceasta a devenit evidentă? Pentru a răspunde la această întrebare, trebuie făcute câteva puncte. În primul rând, *prevenirea* este o responsabilitate majoră a medicului şi a comunităţii mai largi de sănătate publică; atât prevenirea, cât şi tratamentul trebuie privite de către medic ca elemente esenţiale ale rolului său profesional. Într-adevăr, mulţi pacienţi iau iniţiativa şi îşi pun medicilor întrebări despre măsurile de luat pentru menţinerea sănătăţii şi prevenirea anumitor boli. „Ar trebui să iau o aspirină pentru bebeluşi pentru a preveni bolile cardiovasculare?" „Chiar trebuie să fac mamografii regulate pentru depistarea precoce a cancerului de sân?" „Care este cea mai mare valoare a tensiunii arteriale pe care o vei tolera înainte de a-mi lua medicamente pentru a-mi scădea tensiunea arterială?" Majoritatea oportunităţilor de prevenire a bolii necesită o înţelegere a *etiologiei* sau *cauzelor* bolii, astfel încât expunerea la un factor de risc cauzator să poată fi redusă sau să poată fi întrerupt lanţul patogen care duce de la factorul cauzal la dezvoltarea bolii clinice.

În al doilea rând, pacienţii şi familiile lor pun adesea întrebări medicului despre *riscul* de îmbolnăvire. Care este riscul ca boala să reapară? Care este riscul ca alţi membri ai familiei să dezvolte boala? De exemplu:

Un bărbat care suferă de infarct miocardic la o vârstă fragedă poate întreba: „De ce mi s-a întâmplat mie? Pot preveni un al doilea infarct? Sunt şi copiii mei expuşi un risc crescut de a avea un infarct la o vârstă fragedă? Dacă da, se poate face ceva pentru a le reduce riscul?"

O femeie care naşte un copil cu o formaţie de mal congenital poate întreba: „De ce s-a întâmplat? Este din cauza a ceva ce am facut in timpul sarcinii? Dacă rămân din nou însărcinată, este probabil ca şi acel copil să aibă o malformaţie?"

În al treilea rând, în timpul efectuării lucrărilor clinice şi al efectuării observaţiilor la pat, un medic „are o bănuială" cu privire la o posibilă relaţie între un factor şi riscul unei boli care nu este încă înţeles. De exemplu, Alton Ochsner, celebrul chirurg, a remarcat că practic toţi pacienţii pe care i-a operat de cancer pulmonar erau fumători de ţigări; această observaţie l-a determinat să sugereze că fumatul ar putea avea legătură cauzală cu dezvoltarea cancerului pulmonar şi a indicat necesitatea de a clarifica natura acestei relaţii prin intermediul unor studii efectuate riguros pe populaţii umane definite.

În timp ce practica clinică se concentrează pe indivizi, practica sănătății publice se concentrează pe populațiile care trăiesc în comunități. Având în vedere impactul potențial uriaș al acțiunilor de sănătate publică, care afectează adesea comunități întregi, practicienii din domeniul sănătății publice trebuie să înțeleagă cum se determină concluziile privind riscurile pentru sănătate pentru o comunitate și cum se dezvoltă o bază pentru măsuri și acțiuni preventive pe baza datelor centrate pe populație, care sunt interpretate corect în contextul lor biologic. Numai în acest fel pot fi adoptate politici raționale pentru prevenirea bolilor și îmbunătățirea sănătății populațiilor la cel mai mic cost posibil.

Medicii atenți și pricepuți și alți practicieni din domeniul sănătății publice din mediul academic, clinic și al departamentelor de sănătate au multe oportunități de a efectua studii despre etiologia bolii sau riscul bolii pentru a confirma sau infirma impresiile clinice preliminare sau de altă natură cu privire la originile bolilor. Descoperirile pot fi de o importanță critică în furnizarea de motive pentru prevenirea acestor boli, îmbunătățirea înțelegerii noastre a patogenezei lor și sugerarea direcțiilor pentru viitoarele cercetări de laborator și epidemiologice. În consecință, înțelegerea tipurilor de proiectare a studiilor care sunt utilizate pentru investigarea etiologiei și identificarea factorilor de risc, împreună cu o apreciere a problemelor metodologice implicate în astfel de studii, este fundamentală atât pentru medicina clinică, cât și pentru practica de sănătate publică.

În cele din urmă, această secțiune se încheie cu o discuție despre modul în care epidemiologia poate fi utilizată pentru a evalua contribuțiile relative ale factorilor genetici și de mediu la cauzarea bolii umane - o evaluare care are implicații majore clinice și de politică de sănătate publică (Capitolul 16).

Studii observaționale

Obiectivele de învățare

- Să descrie motivațiile și proiectarea studiilor observaționale.
- Pentru a discuta originile timpurii ale întrebării de cercetare, inclusiv rapoarte de caz, serii de cazuri și studii ecologice.
- Pentru a descrie designul studiului transversal și importanța acestuia.
- Pentru a discuta studii caz-control, inclusiv selecția cazurilor și a controalelor.
- Pentru a discuta potențialele distorsiuni de selecție în studiile caz-control.
- Pentru a discuta prejudecățile informaționale în studiile caz-control, inclusiv limitările în reamintirea și părtinirea reamintirii.
- Pentru a descrie alte probleme în studiile caz-control, inclusiv potrivirea și utilizarea mai multor controale.
- Pentru a introduce designul studiului încrucișat de caz.

Rapoarte de caz și serii de cazuri

Poate că una dintre cele mai comune și timpurii origini ale întrebărilor de cercetare medicală este observarea atentă de către medici și alți furnizori de servicii medicale a ceea ce văd în timpul practicii lor clinice. Astfel de observații la nivel individual pot fi documentate într-un raport de caz, care descrie un anumit fenomen clinic la un singur pacient sau într-o serie de cazuri care descrie mai mult de un pacient cu probleme similare. Atât rapoartele de caz, cât și seriile de cazuri sunt considerate cele mai simple modele de studiu (deși unii afirmă că sunt doar „proiecte prestudiu"). Obiectivul principal al rapoartelor de caz și al seriilor de cazuri este de a oferi o descriere cuprinzătoare și detaliată a cazului (cazurilor) sub observație. Acest lucru permite altor medici să identifice și, potențial, să raporteze cazuri similare din practica lor, mai ales atunci când împărtășesc caracteristici geografice sau clinice specifice . De exemplu, 2015 a fost martorul unui focar al virusului Zika în America Latină. Virusul Zika este un flavivirus transmis de țânțarii *Aedes* , cel mai frecvent *Aedes aegypti* și posibil *Aedes albopictus*, și izolat inițial de la o maimuță rhesus din pădurea Zika din Uganda în 1947. [1] La începutul anului 2016, în urma numărului tot mai mare de copii născuți cu microcefalie în zonele afectate de virusul Zika, Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) au publicat o serie de cazuri descriptive din Brazilia privind posibila asociere între infecția cu virusul Zika și microcefalie, o afecțiune în care capul copilului este semnificativ mai mic decât se aștepta, potențial din cauza creierului incomplet. [2] Un alt raport de caz a fost publicat despre descendenții unei femei slovene care a trăit și a lucrat în Brazilia și a rămas însărcinată în februarie 2015. [3] S-a îmbolnăvit de febră mare, urmată de dureri musculo-scheletice și retro-oculare severe și de o mâncărime și erupție maculopapulară generalizată. Nu au fost efectuate teste virologice pentru virusul Zika. Ea s-a întors în Europa în a 28-a săptămână de gestație, când imaginile ultrasonografice au arătat anomalii fetale. Sarcina a fost întreruptă în săptămâna a 32-a de gestație la cererea mamei, în urma aprobării comitetelor de etică naționale și instituționale, iar virusul Zika a fost găsit în țesutul cerebral fetal.

În ciuda faptului că rapoartele de caz și seriile de cazuri sunt de natură pur descriptivă, fără un grup de referință care să facă o comparație strictă, seria de cazuri braziliană a fost esențială în dezvoltarea ghidurilor CDC [4] (Fig. 7.1) pentru evaluarea și testarea, de către furnizorii de servicii medicale, a sugarilor ale căror mame au călătorit sau au locuit într-o zonă cu transmitere continuă a virusului Zika în timpul sarcinii (Fig. 7.2).

Rapoartele de caz și seriile de cazuri sunt instrumente cheie de generare a ipotezelor, mai ales atunci când sunt simple, ieftine și ușor de realizat în cadrul unor setări clinice aglomerate. Cu toate acestea, lipsa unui grup de comparație este un dezavantaj major. În plus, validitatea externă (generalizabilitatea) este limitată, având în vedere selecția părtinitoare a cazurilor (toate identificate în practica clinică).

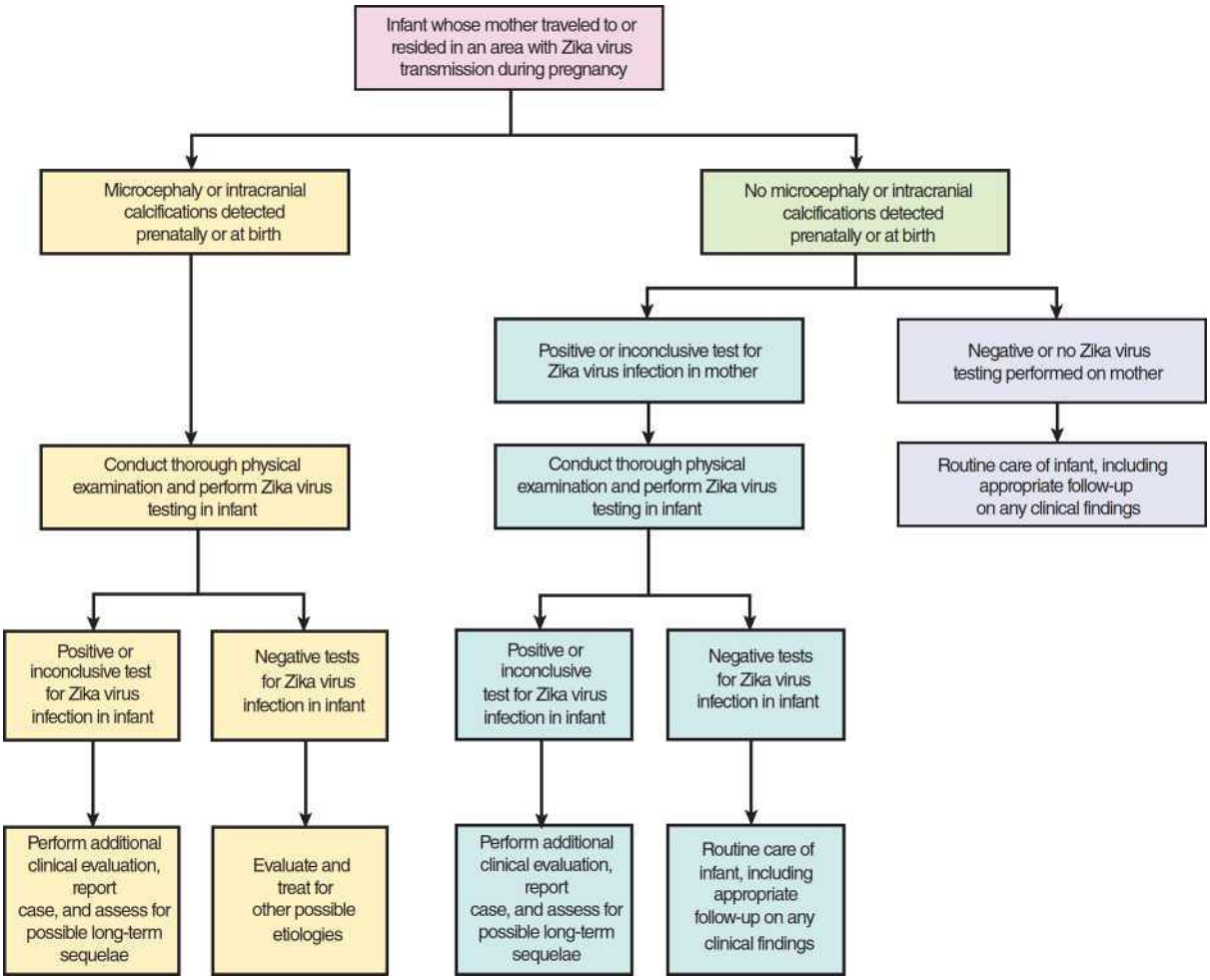

Infant whose mother traveled to or resided in an area with Zika virus transmission during pregnancy
Microcephaly or intracranial calcifications detected prenatally or at birth
No microcephaly or intracranial calcifications detected prenatally or at birth
Positive or inconclusive test for Zika virus infection in mother
Negative or no Zika virus testing performed on mother
Conduct thorough physical examination and perform Zika virus testing in infant
Conduct thorough physical examination and perform Zika virus testing in infant
Routine care of infant, including appropriate follow-up on any clinical findings
Positive or inconclusive test for Zika virus infection in infant
Negative tests for Zika virus infection in infant
Positive or inconclusive test for Zika virus infection in infant
Negative tests for Zika virus infection in infant
Perform additional clinical evaluation, report case, and assess for possible long-term sequelae
Evaluate and treat for other possible etiologies
Perform additional clinical evaluation, report case, and assess for possible long-term sequelae
Routine care of infant, including appropriate follow-up on any clinical findings

Fig. 7.1 Interim guidelines for the evaluation and testing of infants whose mothers traveled to or resided in an area with ongoing Zika virus transmission during their pregnancies. (Modified from Staples JE, Dziuban EJ, Fischer M, et al. Interim guidelines for the evaluation and testing of infants with possible congenital Zika virus infection—United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:63-67.)

În cele din urmă, orice asociere observată într-un raport de caz sau într-o serie de cazuri este predispusă la confuzie potențial nemăsurată, fără ca anchetatorii să știe.

Studii ecologice

Prima abordare în stabilirea existenței unei asocieri poate fi un studiu al caracteristicilor grupului, așa-numitele *studii ecologice*. Fig. 7.3 prezintă corelația dintre nivelul consumului de ciocolată al fiecărei țări și numărul său de laureați Nobel pe cap de locuitor. [5] În această figură, fiecare punct reprezintă o țară diferită. După cum se vede în această figură, cu cât este mai mare consumul mediu de ciocolată pentru o țară, cu atât este mai mare numărul de laureați Nobel pe cap de locuitor. Se crede că ciocolata, bogată în flavanoli dietetici, îmbunătățește funcția cognitivă și reduce riscul de demență. Prin urmare, am putea fi tentați să concluzionam că consumul de ciocolată poate fi un factor cauzal pentru acordarea unui premiu Nobel. Care este problema tragerii unei astfel de concluzii din acest tip de studiu? Luați în considerare Elveția, de exemplu, care are cel mai mare număr de laureați Nobel pe cap de locuitor și cel mai mare consum mediu de ciocolată. Problema este că nu știm dacă *indivizii*

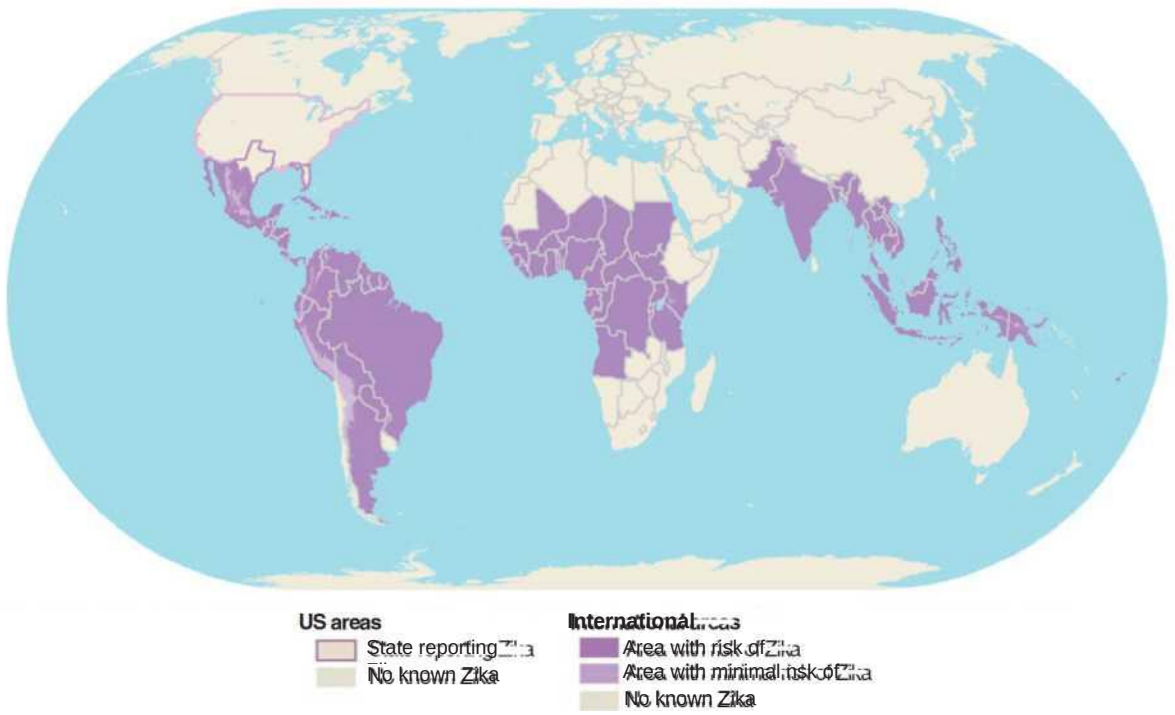


Fig. 7.2 World map of areas with risk of Zika virus. (From the Centers for Disease Control and Prevention. https://wwwnc.cdc.gov/travel/files/zika-areas- of-risk.pdf. Accessed July 24, 2017.)

care a câştigat Premiul Nobel în acea ţară avea de fapt un consum mare de ciocolată. Tot ce avem sunt valorile *medii* ale consumului de ciocolată şi numărul de laureaţi Nobel pe cap de locuitor pentru fiecare ţară . Fig. 7.3 singură nu dezvăluie dacă acest lucru ar putea fi adevărat; de fapt, indivizii din fiecare ţară sunt caracterizaţi de cifrele medii (nivel de consum şi laureaţi Nobel pe cap de locuitor) pentru acea ţară. Nu se ţine cont de variabilitatea dintre indivizi din acea ţară în ceea ce priveşte consumul de ciocolată. Această problemă se numeşte *eroare ecologică* – putem atribui membrilor unui grup o caracteristică pe care de fapt nu le posedă ca indivizi. Această problemă apare într-un studiu ecologic deoarece datele sunt disponibile doar pentru grupuri; nu avem date privind expunerea şi rezultatele pentru fiecare individ din populaţie.

Tabelul 7.1 prezintă date dintr-un studiu din California de Nord care explorează o posibilă relaţie între prenatale

TABELUL 7.1 **Rata medie anuală de incidenţă brută şi riscurile relative de leucemie limfocitară acută în funcţie de cohorta şi trimestrul de expunere la gripă pentru copiii mai mici de 5 ani, San Francisco/Oakland (1969-1973)**

	EXPUNERE LA GRIPĂ TRIMESTRU				
	Expunere 1		al 2-	al 3-	Total
Incidenţă tarife per 100.000	3.19	10.32	8.21	2,99	6,94
Relativ riscuri	1.0	3.2	2.6	0,9	2.2

Modificat din Austin DF, Karp S, Dworsky R, et al. Leucemie în exces la cohortele de copii născuţi în urma epidemiei de gripă. *Am J Epidemiol.* 1977;10:77-83.

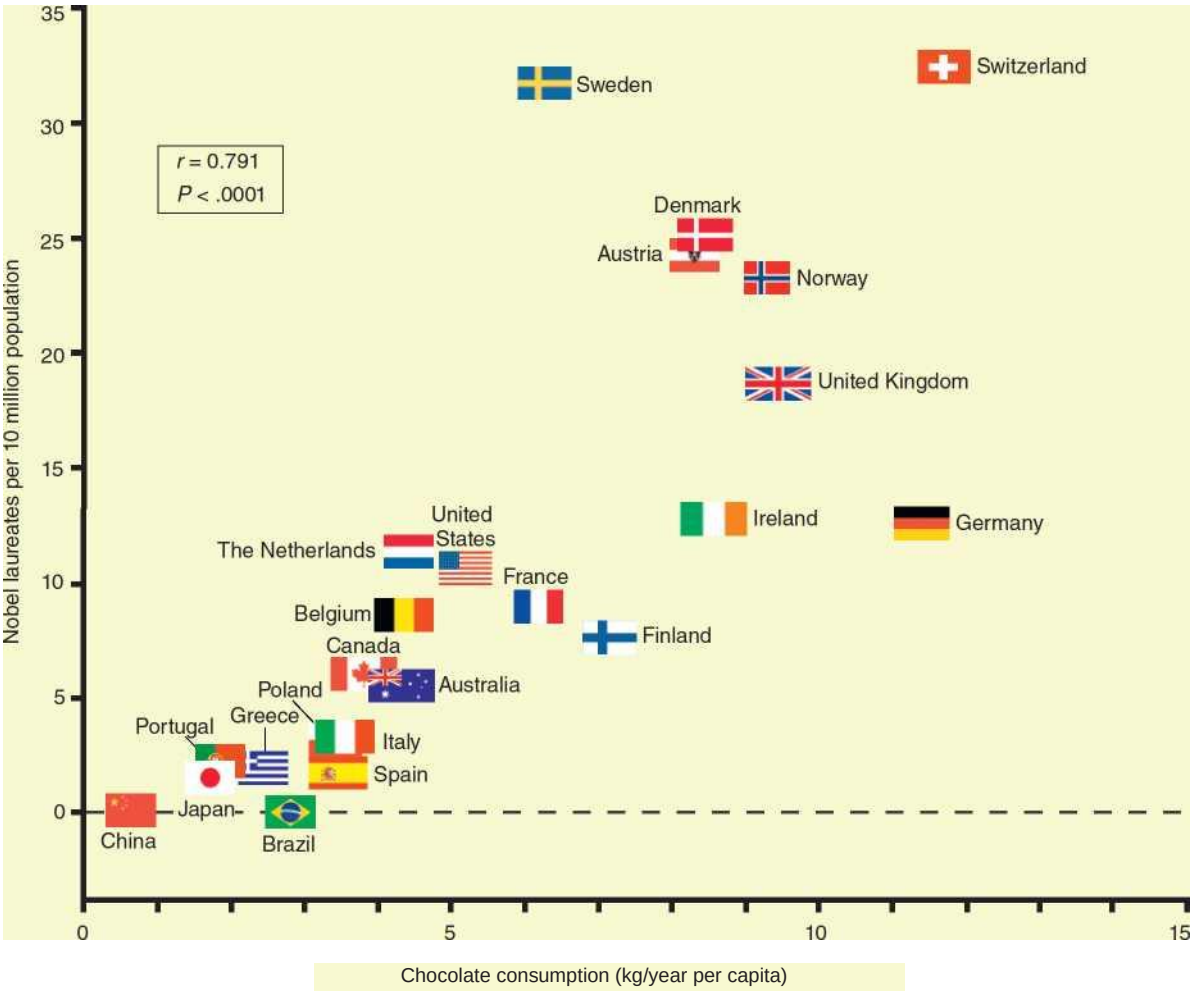


Fig. 7.3 Correlation between countries' annual per capita chocolate consumption and the number of Nobel laureates per 10 million population. (From Messerli FH. Chocolate consumption, cognitive function, and Nobel laureates. *N Engl J Med.* 2012;367:1562-1564.)

expunerea la gripă în timpul unui focar de gripă şi dezvoltarea ulterioară a leucemiei limfocitare acute la un copil. [6] Tabelul prezintă date de incidenţă pentru copiii care nu au fost in utero în timpul unui focar de gripă şi pentru copiii care au fost in utero în primul, al doilea sau al treilea trimestru de sarcină în timpul focarului. Sub aceste cifre, datele sunt prezentate ca riscuri relative, riscul fiind stabilit la 1,0 pentru cei care nu au fost in utero în timpul focarului, iar celelalte rate fiind stabilite în raport cu acesta. Datele indică un risc relativ ridicat de leucemie la copiii care au fost in utero în timpul focarului de gripă din primul trimestru.

Care este problema? Autorii înşişi au declarat: „Asocierea observată este între sarcina în timpul unei epidemii de gripă şi leucemia ulterioară la descendenţii acelei sarcini. Nu se ştie dacă mamele vreunuia dintre aceşti copii au avut efectiv gripă în timpul sarcinii" [6] Ceea ce ne lipsesc sunt *datele individuale* privind expunerea (infectia gripala). S-ar putea întreba, de ce anchetatorii nu au obţinut datele necesare privind expunerea? Motivul probabil este că anchetatorii au folosit certificate de naştere şi date dintr-un registru al cancerului; ambele tipuri de date sunt relativ uşor de obţinut. Această abordare nu a necesitat urmărirea copiilor şi contact direct cu subiecţii individuali. Dacă suntem impresionaţi de aceste date ecologice, am putea dori să realizăm un studiu special

conceput pentru a explora posibila relaţie dintre gripa prenatală şi leucemia. Cu toate acestea, un astfel de studiu ar fi probabil mult mai dificil şi mai costisitor de realizat.

Având în vedere aceste probleme, studiile ecologice au valoare? Da, ei pot sugera căi de cercetare care ar putea fi promiţătoare pentru a arunca lumină asupra relaţiilor etiologice . În sine, însă, ele nu demonstrează în mod concludent că există o asociere adevărată.

Timp de mulţi ani, preocupările legitime cu privire la posibila eroare ecologică au dat studiilor ecologice un nume prost şi au distras atenţia de la importanţa studierii relaţiilor potenţial semnificative care pot fi studiate doar ecologic, cum ar fi cele dintre individ şi comunitatea în care trăieşte. De exemplu, Rose şi asociaţii [7] a studiat relaţia dintre caracteristicile socioeconomice şi rasiale ale unui cartier şi primirea angiografiei într-un eşantion bazat pe comunitate care a avut un infarct miocardic (IM). Dintre cei 9.941 de persoane cu IM care au participat la Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunităţi, în comparaţie cu albii din zonele cu venituri ridicate de cartier, negrii din zonele cu venituri mici şi medii de cartier, precum şi albii din zonele cu venituri mici de cartier au fost mai puţin susceptibili de a fi supuşi unei examinări angiografice. Pe de altă parte, negrii din zonele cu venituri mari de cartier şi albii din zonele cu venituri medii de cartier nu au fost dezavantajaţi în ceea ce priveşte primirea angiografiei. Astfel, studiile viitoare care abordează atât factorii de risc individuali, cât şi factorii de risc ecologici, cum ar fi caracteristicile cartierului, şi posibilele interacţiuni ale ambelor tipuri de factori ne pot îmbunătăţi înţelegerea accesului la o examinare angiografică.

Un alt exemplu al importanţei datelor ecologice este dat de shistosomiasis, o boală cauzată de un parazit de apă dulce schistozomi care pot afecta tractul genito-urinar sau gastrointestinal precum şi sistemul nervos central şi care este, de asemenea, un factor de risc pentru cancerul de vezică şi ficat. Indivizii sunt expuşi la contactul cu apa infestată. Cei din comunităţile rurale prezintă cel mai mare risc de a contracta schistozomiaza ; expunerea poate proveni din agricultură sau populaţii de pescuit, femei care spală haine sau copii care se joacă în apă infestată. Egiptul are cea mai mare prevalenţă endemică la nivel mondial a schistosomiazei, datând din perioada sa dinastică. [8] Terapia parenterală antischistozomală (PAT) cu tartrat de antimoniu de potasiu, denumit în mod obişnuit tartru emetic, a fost utilizată pentru tratamentul în masă în Egipt din anii 1920 prin 12 injecţii intravenoase săptămânale. Aceste injecţii se fac cu seringi de sticlă reutilizabile, în general, fără proceduri de sterilizare adecvate, care ar fi putut fi responsabilă ca Egiptul să aibă cea mai mare prevalenţă a hepatitei C din lume. [9] (Emeticul tartrului a fost singurul tratament pentru schistosomiază până când praziquantelul [Biltricid], un tratament oral extrem de eficient, a fost introdus în anii 1980.) În 2000, Frank şi colab. [10] a studiat asocierea ecologică în zonele guvernoratului Egiptului între utilizarea anuală de PAT cu emetic tartru şi seroprevalenţa anticorpilor împotriva virusului hepatitei C (VHC) la 8.499 de egipteni cu vârsta cuprinsă între 10 şi 50 de ani. În general, prevalenţa ajustată în funcţie de vârstă a anticorpilor împotriva VHC a fost de 21,9%. Fig. 7.4 arată asocierea dintre prevalenţa specifică regiunii a anticorpilor la HCV cu expunerea la PAT specifică regiunii, ceea ce sugerează că variaţia seroprevalenţei anticorpilor la HCV între regiuni poate fi explicată prin expunerea la PAT (odds ratio 1,31 [interval de încredere 95% {CI}: 1,08 - 1,59]; P = .). Până în prezent, transmiterea masivă a VHC prin utilizarea PAT în Egipt este considerată cea mai mare transmitere iatrogenă a unui agent patogen transmis vreodată prin sânge.

S-a susţinut că, deoarece epidemiologii prezintă în general date tabelate şi se referă la caracteristicile grupurilor, datele din toate studiile epidemiologice sunt date de grup. Acest lucru nu este adevărat. În studiile transversale, caz-control, de cohortă şi studiile randomizate, sunt disponibile date privind expunerea şi rezultatul bolii pentru fiecare individ din studiu, chiar dacă aceste date sunt grupate în mod obişnuit în tabele şi figuri. Pe de altă parte, în studiile ecologice sunt disponibile doar date grupate, cum ar fi, de exemplu, date pe ţară privind consumul mediu de sare şi tensiunea arterială sistolica medie.

Interesant este că atunci când variabilitatea unei expuneri este limitată, corelaţiile ecologice pot oferi un răspuns mai valid în ceea ce priveşte prezenţa unei asocieri decât studiile bazate pe indivizi. Wynder şi Stellman au rezumat acest fenomen după cum urmează: „Dacă cazurile şi controalele sunt extrase dintr-o populaţie în care intervalul de expunere este îngust, atunci un studiu poate oferi puţine informaţii despre potenţiale efecte asupra sănătăţii”. [11]

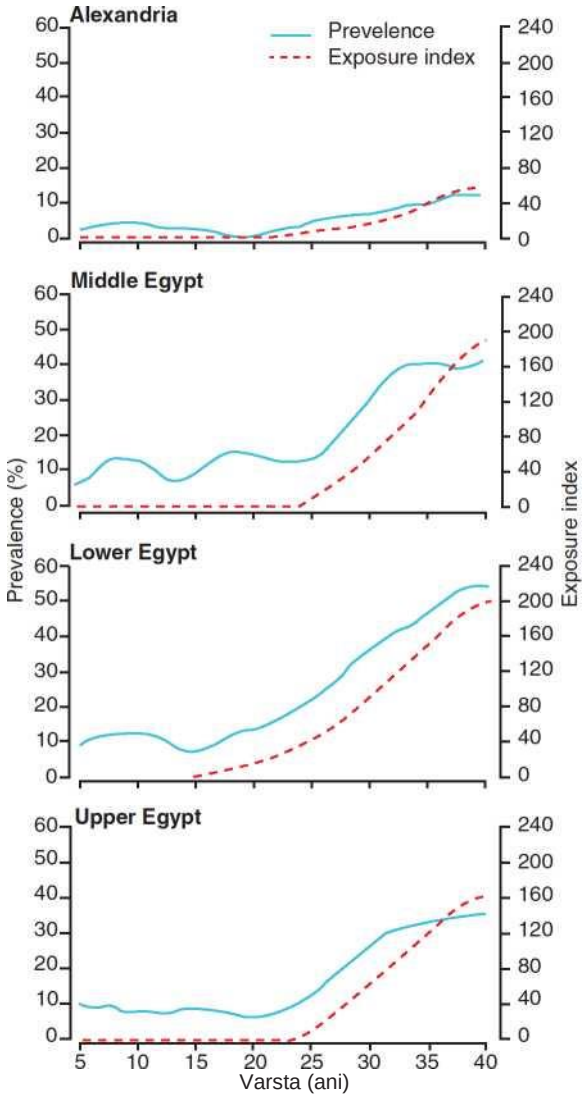


Fig. 7.4 Compararea prevalenței virusului hepatitei C și a indicelui de expunere pe cohortă și regiune. (Retipărit cu permisiunea lui Frank C, Mohamed MK, Strickland GT, et al. Rolul terapiei antischistozomale parenterale în răspândirea virusului hepatitei C în Egipt. *Lancet.* 2000;11;355: 887-891.)

Un exemplu este relația dintre consumul de sare și tensiunea arterială, care nu a fost găsită în mod constant în studiile de caz-control și de cohortă; totuși, într-o corelație ecologică folosind populațiile țării ca unități analitice, s-a observat o corelație puternică și gradată. Acest fenomen poate fi explicat prin gama restrânsă de aport de sare la indivizi din fiecare țară, dar o variabilitate destul de mare a consumului *mediu* de sare între țări.

Studii transversale

Un alt design de studiu comun utilizat în investigarea inițială a asocierii dintre o expunere specifică și o boală de interes este *studiul transversal.* Să presupunem că suntem interesați de posibila relație dintre creșterea nivelului de colesterol seric (*expunerea)* la dovezile electrocardiografice (ECG) ale bolii coronariene (CHD, *boala*). Studiem o populație și pentru fiecare participant determinăm nivelul de colesterol seric și efectuăm un ECG pentru evidențierea bolii coronariene. Prezența CHD definește un caz predominant. Acest tip de proiect de studiu se numește *studiu transversal,* deoarece atât expunerea, cât și rezultatul bolii sunt determinate *simultan* pentru fiecare participant la studiu; este ca și cum am vedea un instantaneu al populației la un anumit moment în timp. Un alt mod de a descrie un studiu transversal este să ne imaginăm că am tăiat populația, captând în același timp nivelurile de colesterol *și* dovezile CHD. Rețineți că, în acest tip de abordare, cazurile de boală pe care le identificăm sunt cazuri *prevalente* ale bolii în cauză (motiv pentru care un studiu transversal este numit și „studiu de prevalență"), deoarece știm că au existat la momentul studiului, dar nu știm durata lor (intervalul dintre debutul bolii și „azi") sau dacă expunerea a avut loc înainte de rezultat. Imposibilitatea determinării unei secvențe temporale „expunere-boală" poate duce la o prejudecată temporală atunci când boala este cea care provoacă expunerea. De exemplu, cazurile predominante de CHD se pot angaja în activități fizice libere mai des decât subiecții normali, deoarece apariția unui episod acut de CHD poate determina medicii să recomande exerciții fizice pacienților cu CHD, un fenomen cunoscut și sub denumirea de „cauzalitate inversă". (Rețineți, totuși, că atunci când informațiile despre expunere sunt obținute printr-un chestionar, este posibil să aflați dacă o anumită expunere [de exemplu, obiceiuri sedentare, fumat sau consum excesiv de alcool] a fost prezentă înainte de debutul bolii, permițând astfel identificarea secvenței temporale dintre expunere și boală.)

În plus față de părtinirea temporală, părtinirea de supraviețuire/selecție poate apărea și într-un studiu transversal atunci când

expunerea este legată de durata bolii; astfel, de exemplu, dacă cazurile de incident induse de expunere au o supraviețuire mai scurtă decât cazurile incidente neexpuse, cazurile prevalente, care sunt prin definiție supraviețuitori, pot avea o proporție mai mică de expunere anterioară decât cele care ar fi fost observate dacă cazurile incidente ar fi fost incluse în studiu. Cu alte cuvinte, identificarea numai a cazurilor prevalente ar exclude cei care au murit mai devreme după dezvoltarea bolii, dar înainte de efectuarea studiului. De exemplu, știm că un nivel ridicat al colesterolului seric cauzează CHD. Cu toate acestea, atunci când se face un studiu transversal, asocierea observată poate fi o funcție atât de riscul de *a dezvolta* CHD, cât și de *supraviețuirea* după debutul CHD.

Un alt exemplu de părtinire a supraviețuirii este dat de emfizemul pulmonar indus de fumat. Fumatul nu numai că provoacă emfizem, dar în plus, supraviețuirea pacienților cu emfizem indus de fumat este mai proastă decât cea a pacienților al căror emfizem rezultă din alte cauze (de exemplu, astm sau bronșită cronică). Ca urmare, fumatul trecut va fi observat mai rar în cazurile predominante de emfizem decât în cazurile incidente. Acest tip de părtinire de supraviețuire este cunoscut și sub denumirea de *părtinire de prevalență-incidență.*

Având în vedere părtinirile sale, rezultatele unui studiu transversal ar trebui utilizate pentru a genera ipoteze care pot fi apoi evaluate folosind un design de studiu care include cazuri de incident și permite stabilirea secvenței temporale a expunerii și a rezultatului. Cu toate acestea, - studiile transversale, cum ar fi sondajele politice și sondajele prin sondaj, sunt utilizate pe scară largă și sunt adesea primele studii efectuate înainte de a trece la proiecte de studii mai valide.

Designul general al unui studiu transversal (sau prevalență) este văzut în Fig. 7.5 . Definim o populație și determinăm prezența sau absența expunerii și prezența sau absența bolii pentru fiecare individ în același timp. Apoi fiecare subiect poate fi clasificat într-unul din cele patru subgrupe posibile.

După cum se vede în tabelul 2 **X** 2 din partea de sus a Smochin. 7.6 , vor exista *persoane* care au fost expuse și au boala; *b* persoane, care au fost expuse, dar nu au boala; *c* persoane, care au boala, dar nu au fost expuse; și *d* persoane, care nu au fost nici expuse și nici nu au boala.

Pentru a determina dacă există dovezi ale unei asocieri între expunere și boală dintr-un studiu transversal, avem de ales între două abordări posibile, care în Fig. 7.6 sunt referite

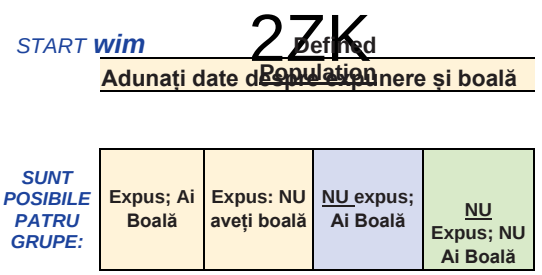


Fig. 7.5 Proiectarea unui studiu transversal ipotetic: I. Identificarea a patru subgrupuri bazate pe prezența sau absența expunerii și prezența sau absența bolii.

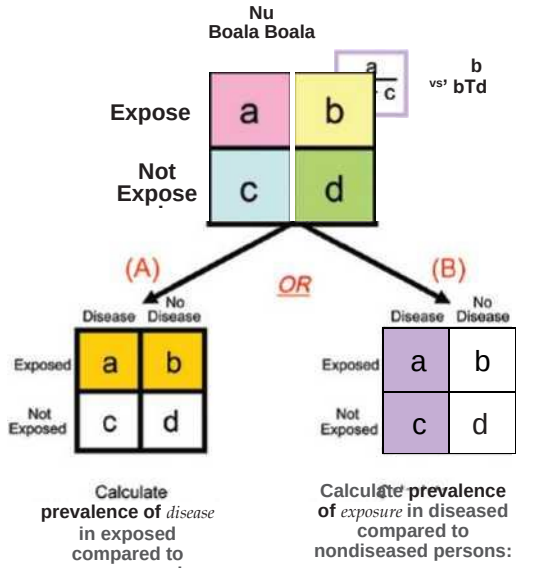


Fig. 7.6 Proiectarea unui studiu transversal ipotetic—II: *(sus)* Un tabel 2 **x** 2 cu rezultatele studiului; *(jos)* două abordări posibile ale analizei rezultatelor: (A) Calculați prevalența bolii la persoanele expuse comparativ cu prevalența bolii la persoanele neexpuse *sau* (B) Calculați prevalența expunerii la persoanele cu boală în comparație cu prevalența expunerii la persoanele fără boală.

ca (A) și (B). Dacă folosim (A), putem calcula prevalența bolii la persoanele cu expunere

eu ---- și comparați-l cu prevalența bolii
V *a* + *b* J I *c* \

la persoanele fără expunere . Dacă folosim

c *c* + *d* J

(B), putem compara prevalența expunerii la persoanele cu boala | ----------| la prevalența

v *a* + *c* J r *b* A expunerea la persoane fără boală I -- —J . Detaliile ambelor abordări sunt afişate în partea de jos a Fig. 7.6 .

Dacă stabilim într-un astfel de studiu că pare să existe o asociere între creşterea nivelului de colesterol şi CHD, rămânem cu câteva aspecte pe care trebuie să le luăm în considerare. În primul rând, în acest studiu transversal, identificăm cazurile predominante (existente) de CHD, mai degrabă decât cazurile incidente (noi); astfel de cazuri prevalente pot să nu fie reprezentative pentru toate cazurile de CHD care s-au dezvoltat în această populaţie. De exemplu, identificarea numai a cazurilor prevalente ar exclude cei care au murit după dezvoltarea bolii, dar înainte de efectuarea studiului. Prin urmare, chiar dacă se observă o asociere între expunere şi boală, asocierea poate fi mai degrabă cu *supravieţuirea* după CHD decât cu riscul de *a dezvolta* CHD. În al doilea rând, deoarece prezenţa sau absenţa atât a expunerii, cât şi a bolii a fost determinată *în acelaşi timp* la fiecare participant la studiu, adesea nu este posibil să se stabilească o relaţie temporală între expunere şi debutul bolii. Astfel, în exemplul dat la începutul acestei secţiuni, nu este posibil să spunem dacă nivelul crescut de colesterol *a precedat sau nu* dezvoltarea CHD. Fără informaţii despre relaţiile temporale, este de imaginat că nivelul crescut de colesterol ar fi putut apărea ca urmare a CHD, caz în care o numim „cauzalitate inversă", sau poate că ambele ar fi putut apărea ca urmare a unui alt factor. Dacă se dovedeşte că expunerea nu a precedat dezvoltarea bolii, asocierea nu poate reflecta o relaţie de cauzalitate.

Farag şi colab. au folosit date de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), un sondaj reprezentativ la nivel naţional al populaţiei civile americane neinstituţionalizate, pentru a examina o potenţială asociere între vitamina D şi disfuncţia erectilă la bărbaţii care nu sufereau de boli cardiovasculare. [12] S-a găsit o relaţie doză-răspuns între deficitul de vitamina D şi disfuncţia erectilă (raportul de prevalenţă 1,30, IC 95%: 1,08 - 1,57; Fig. 7.7). În ciuda părtinirilor inerente designului transversal, concluziile studiului sugerează necesitatea efectuării unui studiu randomizat privind asocierea deficienţei de vitamina D şi a funcţiei erectile.

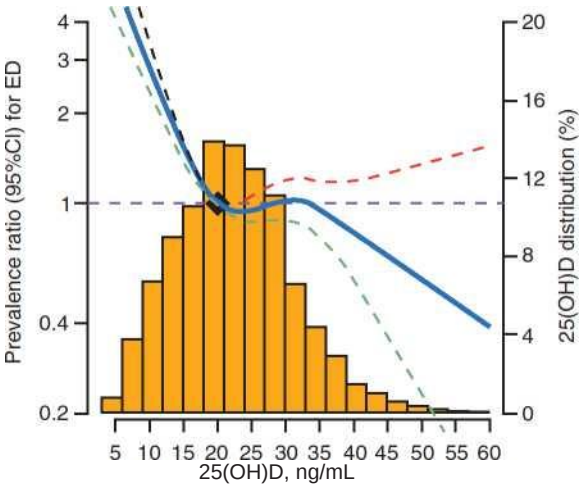


Fig. 7.7 Spline cubic restricţionat de 25(OH)D şi raportul de prevalenţă ajustat al disfuncţiei erectile *(DE)*, NHANES 2001-2004. Curbele reprezintă raportul de prevalenţă ajustat *(linia continuă)* şi intervalele de încredere de 95% *(linii întrerupte)* bazate pe spline cubice restricţionate pentru nivelul 25(OH)D cu noduri la 10, 20, 30 şi 40 ng/mL. Valorile de referinţă au fost stabilite la 20 ng/mL. Modelul este ajustat pentru vârstă, rasă, fumat, consum de alcool, indice de masă corporală, activitate fizică, hipertensiune arterială, diabet, hipercolesterolemie, rata estimată de filtrare glomerulară, proteina C reactivă şi utilizarea antidepresivelor şi beta-blocantelor. (Din Farag YM, Guallar E, Zhao D şi colab. Deficienţa de vitamina D este asociată independent cu o prevalenţă mai mare a disfuncţiei erectile: Sondajul Naţional de Sănătate şi Nutriţie (NHANES) 2001-2004. *Ateroscleroza.* 2016; 252:61-67).

Studiile transversale în serie sunt, de asemenea, utile pentru a evalua tendinţele prevalenţei bolii de-a lungul timpului, pentru a informa politica şi planificarea asistenţei medicale. Murphy şi colegii au folosit datele anuale NHANES, anual din 1988 până în 1994 şi la fiecare 2 ani, din 1999 până în 2012, pentru a examina tendinţele prevalenţei bolii renale cronice (CKD). [13] Fig. 7.8 prezintă tendinţele temporale ale prevalenţei ajustate a stadiilor 3 şi 4 CKD din NHANES 1988-1994 până în 2011-2012, clasificate după prezenţa sau absenţa diabetului. După cum se arată în figură, a existat o creştere iniţială a prevalenţei ajustate a stadiilor 3 şi 4 CKD care s-a stabilizat la începutul anilor 2000 în rândul persoanelor fără diabet, dar a continuat să crească la persoanele diabetice.

Pentru a minimiza costurile cercetării în domeniul sănătăţii, cercetătorii depind adesea de datele auto-raportate. Greutatea şi înălţimea sunt cele mai frecvente variabile auto-raportate. Cu toate acestea, auto-raportarile sunt predispuse la subraportare sau supraraportare. Datele transversale pot ajuta la validarea şi corectarea erorilor în greutatea şi înălţimea auto-raportate. De exemplu, Jain

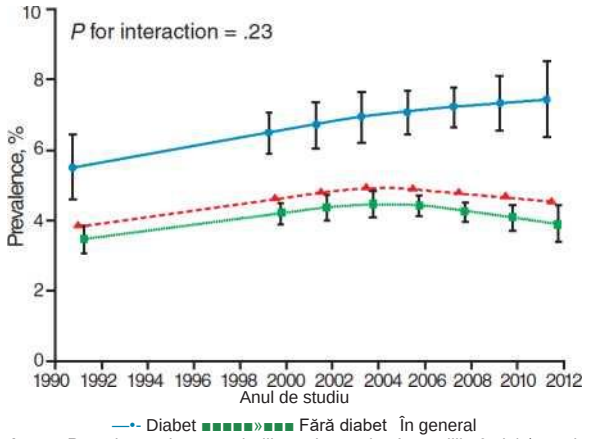


Fig. 7.8 Prevalența ajustată a bolii renale cronice în stadiile 3 și 4 (rata de filtrare glomerulară estimată de 15 până la 59 ml/min/1,73 m ^{2} calculată cu ecuația Colaborare pentru boala renală cronică pentru epidemiologie) la adulții din SUA, NHANES 1988-1994-2011. (Din Murphy D, McCulloch CE, Lin F și colab. Tendințe în prevalența bolii cronice de rinichi în Statele Unite. *Ann Intern Med.* 2016;165:473-481.)

a comparat datele auto-raportate cu greutatea și înălțimea măsurate în secțiune transversală de la NHANES pentru perioada 1999-2006. Această comparație i-a permis să estimeze un factor de corecție, care a fost apoi aplicat prevalenței obezității pe baza greutății și înălțimii auto-raportate, obținute din sistemul de supraveghere a factorilor de risc comportamental. Jain a estimat că părtinirea de auto-raportare greutate/înălțime a dus la o prevalență a obezității cu aproximativ 5% mai mică atât la bărbați, cât și la femei. [14]

Studii de caz-control

Să presupunem că ești clinician și ai văzut câțiva pacienți cu o anumită boală. Observați că mulți dintre ei au fost expuși la un anumit agent - biologic sau chimic. Emiteți ipoteza că expunerea lor este legată de riscul lor de a dezvolta această boală. Cum ați proceda pentru a vă confirma sau infirma ipoteza?

Să luăm în considerare un exemplu din viața reală:

S-a crezut mult timp că hiperaciditatea este cauza bolii ulcerului peptic (PUD). În 1982, medicii australieni Barry Marshall și Robin Warren au descoperit Helicobacter pylori (H. pylori) *în stomacul pacienților cu PUD și au arătat că* H. pylori *este capabil să se adapteze la mediul acid al stomacului. Cu toate acestea,*

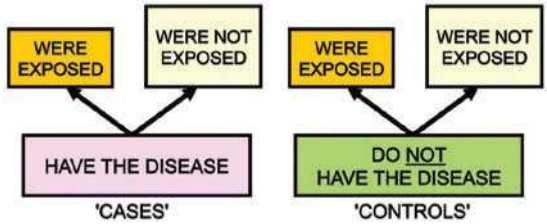


Fig. 7.9 Proiectarea unui studiu caz-control.

observațiile lor nu au fost suficiente pentru a stabili asocierea cauzală dintre H. pylori *și PUD. Ulterior, ei au sugerat că antibioticele, nu antiacidele, sunt tratamentele eficiente pentru PUD, o sugestie care a fost puternic criticată în acel moment. Abia în 1994, National Institutes of Health a ajuns la o opinie consensuală a unui expert bazat pe dovezile disponibile că detectarea și eradicarea* H. pylori *sunt cheia în tratamentul PUD. Dr. Marshall și Warren au primit Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină în 2005.* [15]

Pentru a determina semnificația observațiilor clinice într-un grup de cazuri raportate de medici, este nevoie de un grup de comparație (uneori numit de control sau de referință). Observațiile bazate pe serii de cazuri ar fi fost intrigante, dar nicio concluzie fermă nu ar fi posibilă fără a compara aceste observații în cazuri cu cele dintr-o serie de martori care sunt similare în majoritatea cazurilor cu cazurile, dar nu prezintă boala studiată. Comparația este o componentă esențială a investigației epidemiologice și este bine exemplificată de designul studiului caz-control.

PROIECTAREA UNUI STUDIU DE CAZ-CONTROL

Fig. 7.9 prezintă proiectarea unui *studiu caz-control*. Pentru a examina posibila relație a unei expuneri la o anumită boală, identificăm un grup de indivizi cu acea boală (numite *cazuri*) și, în scop de comparație, un grup de persoane fără acea boală (numite *martori*). Determinăm apoi ce proporție de cazuri a fost expusă și ce proporție nu a fost. De asemenea, stabilim ce proporție de controale a fost expusă și ce proporție nu a fost. În exemplul copiilor cu cataractă, cazurile ar consta în copii cu cataractă, iar controalele ar consta în copii fără cataractă. Pentru fiecare copil, ar fi necesar să se constate dacă

mama a fost sau nu expusă la rubeolă în timpul sarcinii cu acel copil. Anticipăm că dacă expunerea (rubeola) este de fapt legată de boală (cataractă), prevalența antecedentelor de expunere în rândul cazurilor (copii cu cataractă) va fi mai mare decât cea în rândul martorilor (copii fără cataractă). Astfel, într-un studiu caz-control, dacă există o asociere a unei expuneri cu o boală, prevalența antecedentelor de expunere ar trebui să fie mai mare la persoanele care au boala (cazurile) decât la cele care nu au boala (martorii).

Tabelul 7.2 prezintă o schemă ipotetică a modului în care este efectuat un studiu caz-control. Începem prin a selecta cazurile (cu boală) și controalele (fără boală), apoi măsurăm expunerea trecută prin interviu sau prin revizuirea dosarelor medicale sau ale angajaților sau a rezultatelor analizelor chimice sau biologice de sânge, urină sau țesuturi. Dacă expunerea este dihotomică – adică expunerea fie a avut loc (da) fie nu a avut loc (nu) – este posibilă împărțirea în patru grupuri. Există *cazuri* care au fost expuse și c cazuri care nu au fost expuse. În mod similar, există martori b care au fost expuși și martori d care nu au fost expuși. Astfel, numărul total de cazuri este $(a + c)$ iar numărul total de controale este $(b + d)$. Dacă expunerea este asociată cu boală, ne-am aștepta la proporția cazurilor care au fost expuse, $\frac{a}{a+c}$, să fie mai mare decât proporția de controale care nu au fost expuse,

$$\frac{b}{b+d}$$

Un exemplu ipotetic de studiu caz-control este văzut în Tabelul 7.3 . Facem un control de caz

TABELUL 7.2 Proiectarea studiilor caz-control

	ÎNTÂI, SELECTAȚI:	
	Cazuri (Cu boala)	**Controale (Fără boală)**
Apoi, Măsurați expunerea trecută:		
Au fost expuse	a	b
Nu au fost expuse	c	d
Totaluri	$a + c$	$b + d$
Proporțiile care au fost expuse	$\frac{a}{a+c}$	$\frac{b}{b+d}$

studiul dacă fumatul este legat de CHD. Începem cu 200 de persoane cu CHD (cazuri) și le comparăm cu 400 de persoane fără CHD (martori). Dacă există o relație între antecedentele de fumat și CHD, am anticipa că o proporție mai mare a cazurilor de CHD decât a celor martor ar fi fost fumători (expuși). Să presupunem că constatăm că din cele 200 de cazuri de CHD, 112 au fost fumători și 88 au fost nefumători. Din cele 400 de controale, 176 au fost fumători și 224 au fost nefumători. Astfel, 56% dintre cazurile de CHD au fost fumători, comparativ cu 44% dintre martorii. Acest calcul este doar un prim pas. Alte calcule pentru a determina dacă există sau nu o asociere a expunerii cu boala vor fi discutate mai târziu. Acest capitol se concentrează exclusiv pe probleme de proiectare în studiile caz-control.

Între paranteze, este de remarcat că dacă folosim doar datele dintr-un studiu caz-control, nu putem estima prevalența bolii. În acest exemplu implică faptul că prevalența este de 33% sau

Decizia privind numărul de controale de selectat per

we had 200 cases and 400 controls, but this does not

investigator și nu reflectă prevalența bolii $\frac{200}{}$

ar fi putut selecta 200 de cazuri și 200 de $\frac{}{200+400}$.

controale (1 control per caz) sau 200 de

case in a case-control study is in the hands of the

cazuri și 800 de controale (4 controale per caz). Deoarece

in the population. In this example, the investigator

proporția din întreaga populație de studiu care constă din cazuri este determinată de raportul de controale pe caz, iar această proporție este determinată de investigator, în mod clar nu reflectă prevalența reală a bolii în populația în care se efectuează studiul.

În acest moment, ar trebui să subliniem că semnul distinctiv al studiului caz-control este că începe cu oameni.

TABELUL 7.3 Un exemplu ipotetic al unui studiu caz-control al CHD și fumatul de țigară

	Cazuri CHD	Controale
Fumați țigări	112	176
Nu fumați țigări	88	224
Totaluri	200	400
% țigări de fumat	56	44

CHD, Boala coronariană.

cu boala (cazuri) şi le compară cu persoane fără boală (martori). Acest lucru este în contrast cu proiectarea unui studiu de cohortă care va fi discutat în Capitolul 8 , care începe cu un grup de oameni expuşi şi îi compară cu un grup neexpus. Unii oameni au impresia eronată că distincţia dintre cele două tipuri de design de studiu este că studiile de cohortă merg înainte în timp, iar studiile caz-control merg înapoi în timp. O astfel de distincţie nu este corectă; de fapt, este regretabil că termenul *retrospectiv a fost folosit pentru studiile caz-control, deoarece termenul implică în mod incorect faptul* că timpul calendaristic este caracteristica care distinge caz-control de proiectarea cohortei. După cum va fi arătat într-un capitol următor, un studiu de cohortă retrospectiv foloseşte şi date obţinute în trecut. Astfel, timpul calendaristic nu este caracteristica care distinge un studiu caz-control de un studiu de cohortă. Ceea ce distinge cele două modele de studiu este dacă studiul începe cu persoane bolnave şi neboli (studiu caz-control) sau cu persoane expuse şi neexpuse (studiu de cohortă). Unul dintre cele mai timpurii studii despre fumatul de ţigări şi cancerul pulmonar a fost realizat de Sir Richard Doll (1912-2005) şi Sir Austin Brad Ford Hill (1897-1991). Doll a fost un epidemiolog cunoscut la nivel internaţional, iar Hill a fost un statistician şi epidemiolog binecunoscut care a dezvoltat liniile directoare „Bradford Hill" pentru a evalua dacă o asociere observată este cauzală. [16] Ambii bărbaţi au fost numiţi cavaleri pentru munca lor ştiinţifică în epidemiologie şi biostatistică.

Tabelul 7.4 prezintă date din studiul lor, citat frecvent, asupra a 1.357 de bărbaţi cu cancer pulmonar şi a 1.357 martori în funcţie de numărul mediu de ţigări fumate pe zi în cei 10 ani anteriori bolii prezente. [16] Vedem că există mai puţini fumători înrăiţi printre control şi foarte puţini nefumători printre cazurile de cancer pulmonar, o constatare care sugerează puternic o asociere între fumat şi cancerul pulmonar. Spre deosebire de exemplul anterior, expunerea în acest studiu nu este doar dihotomizată (expusă sau neexpusă), dar datele de expunere sunt stratificate în continuare în termeni de doză, măsurată prin numărul obişnuit de ţigări fumate pe zi. Deoarece multe dintre expunerile de mediu care ne preocupă astăzi nu sunt expuneri totul sau nimic, posibilitatea de a face un studiu şi analiză care să ţină cont de doza expunerii este foarte importantă.

TABELUL 7.4 **Distribuţia a 1.357 de pacienţi de sex masculin cu cancer pulmonar şi a unui grup de control de sex masculin în funcţie de numărul mediu de ţigări fumate zilnic de-a lungul celor 10 ani anteriori apariţiei bolii actuale**

Mediu zilnic de ţigări	Pacienţii cu cancer pulmonar	Grupul de control
0	7	61
1-4	55	129
5-14	489	570
15-24	475	431
25-49	293	154
50 +	38	12
Total	1.357	1.357

De la Doll R, Hill AB. Un studiu al etiologiei carcinomului pulmonar. *BMJ.* 1952;2:1271-1286.

POTENŢIALE PREJUDICIUNI ÎN STUDIILE DE CAZ-CONTROL

Prejudecata de selecţie

Surse de cazuri. Într-un studiu caz-control, cazurile pot fi selectate dintr-o varietate de surse, inclusiv pacienţi din spital, pacienţi din cabinetele medicilor sau pacienţi din clinică. Multe comunităţi menţin registre ale pacienţilor cu anumite boli, cum ar fi cancerul, iar astfel de registre pot servi drept surse valoroase de cazuri pentru astfel de studii.

La selectarea cazurilor pentru un studiu caz-control trebuie avute în vedere mai multe probleme. Dacă cazurile sunt selectate dintr-un singur spital, orice factori de risc care sunt identificaţi pot fi unici pentru acel spital ca urmare a modelelor de trimitere sau a altor factori, iar rezultatele pot să nu fie generalizabile la toţi pacienţii cu boală. În consecinţă, dacă urmează a fi utilizate cazuri internate, este de dorit să se selecteze cazurile din mai multe spitale din comunitate. În plus, dacă spitalul din care sunt extrase cazurile este o unitate de îngrijire terţiară, care admite selectiv un număr mare de pacienţi grav bolnavi, orice factori de risc identificaţi în studiu pot fi factori de risc doar la persoanele cu forme severe de boală. În orice caz, este esenţial ca în studiile caz-control, la fel ca în studiile randomizate, criteriile de eligibilitate să fie specificate cu atenţie în scris înainte de începerea studiului.

Utilizarea cazurilor incidente sau prevalente. O consideraţie importantă în studiile caz-control este dacă să

includă cazuri incidente ale unei boli (cazuri nou diagnosticate) sau cazuri prevalente ale bolii (persoane care ar putea avea boala de ceva timp). Problema cu utilizarea cazurilor incidente este că deseori trebuie să aşteptăm ca noi cazuri să fie diagnosticate; în timp ce dacă folosim cazuri prevalente, care au fost deja diagnosticate, un număr mai mare de cazuri este adesea disponibil pentru studiu. Cu toate acestea, în ciuda acestui avantaj practic de utilizare a cazurilor predominante, este, în general, de preferat să se utilizeze cazuri incidente ale bolii în studiile caz-control ale etiologiei bolii. Motivul este că orice factori de risc pe care îi putem identifica într-un studiu care utilizează cazuri prevalente pot fi legaţi mai mult de *supravieţuirea* cu boală decât de dezvoltarea bolii *(incidenţă)*. Dacă, de exemplu, majoritatea oamenilor care dezvoltă boala mor la scurt timp după diagnostic, ei vor fi subreprezentaţi într-un studiu care utilizează cazuri prevalente şi este mai probabil ca un astfel de studiu să includă supravieţuitori pe termen mai lung. Acesta ar constitui un grup de cazuri foarte nereprezentativ şi orice factor de risc identificat cu acest grup nereprezentator poate să nu fie o caracteristică generală a tuturor pacienţilor cu boală, ci doar a supravieţuitorilor.

Chiar dacă includem doar cazuri *incidente* (pacienţi care au fost nou diagnosticaţi cu boală) într-un studiu caz-control, vom exclude, desigur, orice pacienţi care ar fi putut muri înainte de a fi pus diagnosticul. Nu există o soluţie uşoară la această problemă sau la anumite alte probleme în selectarea cazurilor, dar este important să ţinem cont de aceste probleme atunci când interpretăm datele şi obţinem concluzii din studiu. În acel moment, este esenţial să se ţină cont de posibilele distorsiuni de selecţie care ar fi putut fi introduse de proiectarea studiului şi de modul în care a fost efectuat studiul.

Selectarea comenzilor

În 1929, Raymond Pearl, profesor de biostatistică la Universitatea Johns Hopkins din Baltimore, Maryland, a efectuat un studiu pentru a testa ipoteza că tuberculoza - protejează împotriva cancerului. [17] Din 7.500 de autopsii consecutive la Spitalul Johns Hopkins, Pearl a identificat 816 cazuri de cancer. El a selectat apoi un grup de control de 816 dintre ceilalţi cărora le-au fost efectuate autopsii la Johns Hopkins şi a determinat procentele cazurilor şi ale controalelor care aveau constatări de tuberculoză la autopsie. Descoperirile lui Pearl sunt văzute în Tabelul 7.5 .

TABELUL 7.5 Rezumatul datelor din studiul Pearl asupra cancerului şi tuberculozei

	Cazuri (Cu cancer)	de control (Fără cancer)
Nr total. din autopsii	816	816
Nr. (%) din autopsii cu tuberculoză	54 (6,6)	133 (16,3)

De la Pearl R. Cancer şi tuberculoză. *Am J Hyg.* 1929;9:97-159.

Din cele 816 autopsii ale pacienţilor cu cancer, 54 au avut tuberculoză (6,6%), în timp ce din 816 martori fără cancer, 133 au avut tuberculoză (16,3%). Din constatarea că prevalenţa tuberculozei a fost considerabil mai mare în grupul de control (fără constatări de cancer) decât în grupul de cazuri (diagnostice de cancer), Pearl a concluzionat că tuberculoza a avut un efect antagonist sau protector împotriva cancerului.

Concluzia lui Pearl a fost justificată? Răspunsul la această întrebare depinde de adecvarea grupului său de control. Dacă prevalenţa tuberculozei la pacienţii *fără cancer* ar fi similară cu cea a tuturor persoanelor care nu sufereau de cancer, concluzia lui ar fi valabilă. Dar nu a fost cazul. La momentul studiului, tuberculoza era unul dintre motivele majore de spitalizare la Spitalul Johns Hopkins. În consecinţă, ceea ce Pearl a făcut din neatenţie în alegerea grupului de control fără cancer a fost să selecteze un grup în care mulţi dintre pacienţi fuseseră diagnosticaţi şi internaţi pentru tuberculoză. Pearl credea că rata de tuberculoză a grupului de control ar reprezenta nivelul de tuberculoză aşteptat în populaţia generală, dar din cauza modului în care a selectat martorii, aceştia proveneau dintr-un grup care a fost puternic ponderat cu pacienţii cu tuberculoză, care nu reprezenta populaţia generală. El a comparat, de fapt, prevalenţa tuberculozei la un grup de pacienţi cu cancer cu prevalenţa tuberculozei la un grup de pacienţi în care mulţi fuseseră deja diagnosticaţi cu tuberculoză. În mod evident, concluzia sa nu a fost justificată pe baza acestor date.

Cum ar fi putut Pearl să depăşească această problemă în studiul său? În loc să-şi compare pacienţii cu cancer cu un grup selectat dintre toţi ceilalţi pacienţi autopsiaţi, ar fi putut compara pacienţii cu cancer cu un grup de pacienţi internaţi pentru un alt diagnostic specific, altul decât cancerul (şi nu tuberculoza). De fapt, Carlson şi Bell [18] a

repetat studiul lui Pearl, dar a comparat pacienţii care au murit de cancer cu pacienţii care au murit de boli de inimă la Spitalul Johns Hopkins. Ei nu au găsit nicio diferenţă în prevalenţa tuberculozei la autopsie între cele două grupuri. (Este interesant, totuşi, că, în ciuda limitărilor metodologice ale studiului lui Pearl, bacilul Calmette-Guerin [BCG], un vaccin împotriva tuberculozei, este utilizat astăzi ca formă de imunoterapie în mai multe tipuri de cancer.)

Problema cu studiul lui Pearl exemplifica provocarea de a selecta controale adecvate ca componentă fundamentală în tragerea de concluzii solide din punct de vedere epidemiologic din studiile caz-control. Cu toate acestea, rămâne una dintre cele mai dificile probleme cu care ne confruntăm în realizarea de studii epidemiologice folosind abordarea caz-control. Provocarea este următoarea: dacă efectuăm un studiu caz-control şi găsim mai multă expunere în cazuri decât în martori, am dori să putem concluziona că există o asociere între expunere şi boala în cauză. Modul în care sunt selectate controalele este un factor determinant major al validităţii unei astfel de concluzii.

O problemă conceptuală fundamentală legată de selecţia controalelor este dacă controalele ar trebui să fie similare cu cazurile în toate privinţele, altele decât boala în cauză, sau dacă ar trebui să fie reprezentative pentru toate persoanele fără boală din populaţia din care sunt selectate cazurile. Această întrebare a stimulat discuţii considerabile, dar în realitate, caracteristicile persoanelor nebolnave din populaţia din care sunt selectate cazurile sunt adesea necunoscute, deoarece populaţia de referinţă poate să nu fie bine definită.

Luaţi în considerare, de exemplu, un studiu caz-control folosind cazuri spitalizate. Dorim să identificăm populaţia de referinţă care este sursa cazurilor, astfel încât apoi să putem eşantiona această populaţie de referinţă pentru a selecta controale. Din păcate, de obicei, fie nu este uşor, fie nu este posibilă identificarea unei astfel de populaţii de referinţă pentru pacienţii internaţi. Pacienţii internaţi într-un spital pot veni din cartierul înconjurător, pot locui mai departe în acelaşi oraş sau pot veni, printr-un proces de trimitere, din alt oraş sau din altă ţară. În aceste circumstanţe, este practic imposibil să definim o populaţie de referinţă specifică din care au apărut cazurile şi din care am putea selecta controale. Cu toate acestea, dorim să ne proiectăm studiul astfel încât, atunci când este finalizat, să putem fi siguri în mod rezonabil că, dacă găsim o diferenţă în istoricul expunerii între cazuri şi controale, nu este probabil să existe alte diferenţe importante între ele care ar putea limita concluziile pe care le putem deduce.

Surse de controale. Controalele pot fi selectate de la persoane nespitalizate care locuiesc în comunitate, din ambulatorii sau dintre pacienţii internaţi internaţi pentru alte boli decât cele pentru care au fost internate cazurile.

Utilizarea persoanelor nespitalizate ca controale. Controalele nehospitalizate pot fi selectate din mai multe surse din comunitate. În mod ideal, ar putea fi selectat un eşantion probabil din populaţia totală, dar, din punct de vedere practic, acest lucru este rareori posibil. Alte surse includ listele şcolilor, listele alegătorilor înregistraţi şi listele companiilor de asigurări. O altă opţiune este să selectaţi, ca control pentru fiecare caz, un rezident dintr-o zonă definită, cum ar fi cartierul în care locuieşte cazul. Astfel *de controale de cartier* sunt folosite de mulţi ani. În această abordare, intervievatorii sunt instruiţi să identifice locuinţa unui caz ca punct de plecare şi de acolo să treacă pe lângă un anumit număr de case într-o direcţie specificată şi să caute prima gospodărie care conţine un control eligibil. Din cauza problemelor crescânde de securitate în zonele urbane ale Statelor Unite, totuşi, mulţi oameni nu îşi vor mai deschide porţile pentru intervievatori. Cu toate acestea, în multe alte ţări, în special în ţările în curs de dezvoltare, abordarea din uşă în uşă pentru obţinerea controalelor poate fi ideală.

Din cauza dificultăţilor din multe oraşe din Statele Unite în obţinerea controalelor de cartier folosind abordarea din uşă în uşă, o alternativă pentru selectarea unor astfel de controale este utilizarea metodelor de anchetă telefonică. Printre acestea se numără apelarea cu cifre aleatorii. Deoarece centralele telefonice se potrivesc, în general, cu graniţele cartierului (fiind în acelaşi prefix), numărul de telefon din şapte cifre al unui caz, din care primele trei cifre sunt centrala, poate fi folosit pentru a selecta un număr de telefon de control, în care terminalul patru cifre ale numărului de telefon sunt selectate aleatoriu şi este folosit acelaşi schimb de trei cifre. În multe ţări în curs de dezvoltare, această abordare este nepractică, deoarece numai birourile guvernamentale şi unităţile de afaceri sunt probabil să aibă telefoane.

Cu acoperirea aproape universală a telefonului mobil care există acum aproape în întreaga lume, telefonul este o metodă intrigantă de selecţie de control. Cu toate acestea, multe persoane îşi filtrează apelurile, iar ratele de răspuns sunt îngrozitor de scăzute în multe cazuri.

O altă abordare a selecţiei de control este utilizarea unui *control al celui mai bun prieten*. În această abordare, unei persoane care a fost selectată ca caz i se cere numele celui

mai bun prieten care poate avea mai multe şanse să participe la studiu ştiind că şi cel mai bun prieten al ei participă . Cu toate acestea, există şi dezavantaje ale acestei metode de selectare a controalelor. Un control al celui mai bun prieten obţinut în acest mod poate fi similar cu cazul vârstei şi al multor alte caracteristici demografice şi sociale. O problemă care rezultă poate fi aceea că controalele sunt prea asemănătoare cu cazurile în ceea ce priveşte multe variabile, inclusiv variabilele care sunt investigate în studiu. Uneori, totuşi, poate fi util să selectaţi controlul soţului sau al unui frate; un frate poate oferi un anumit control asupra diferenţelor genetice dintre cazuri şi controale.

Utilizarea pacienţilor spitalizaţi ca controale. Pacienţii spitalizaţi sunt adesea selectaţi ca martori din cauza măsurii în care sunt o „populaţie captivă", uşor accesibilă şi clar identificată; Prin urmare, ar trebui să fie relativ mai economic să se realizeze un studiu folosind astfel de controale. Cu toate acestea, aşa cum tocmai am discutat, ele reprezintă un eşantion dintr-o populaţie de referinţă prost definită care de obicei nu poate fi caracterizată şi, prin urmare, la care rezultatele nu pot fi generalizate. Mai mult, pacienţii spitalului diferă de oamenii din comunitate. De exemplu, se ştie că prevalenţa fumatului este mai mare la pacienţii internaţi decât la rezidenţii comunităţii; multe dintre diagnosticele pentru care oamenii sunt internaţi în spital sunt legate de fumat.

Având în vedere că, în general, nu putem caracteriza populaţia de referinţă din care provin cazurile internate, există o atractivitate conceptuală de a compara cazurile spitalizate cu martorii spitalizaţi din aceeaşi instituţie, care probabil ar tinde să provină din aceeaşi populaţie de referinţă [3] (Fig. 7.10). Indiferent de factorii de selecţie din sistemul de trimitere care au afectat admiterea cazurilor într-un anumit spital, ar fi, de asemenea, referitor la controale. Cu toate acestea, modelele de trimitere la

[a] În jargonul actual, populaţia de referinţă este cunoscută şi ca „bază de studiu".

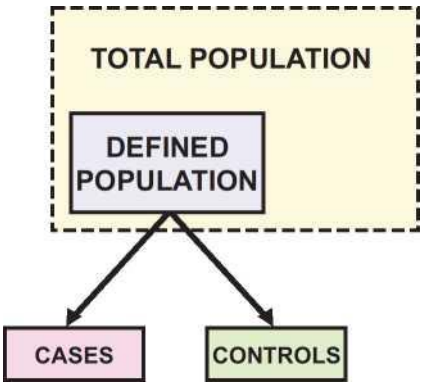


Fig. 7.10 Deoarece atât cazurile, cât şi controalele spitaliceşti sunt selectate din populaţia definită, orice factori care au afectat admiterea cazurilor într-un anumit spital ar afecta, de asemenea, admiterea controalelor spitaliceşti.

acelaşi spital poate diferi pentru diferite servicii clinice; o astfel de presupunere poate fi discutabilă şi, în general, este adesea imposibil să ştim dacă a fost îndeplinită.

Când s-a luat decizia de a utiliza controalele spitaliceşti, se pune întrebarea dacă să se utilizeze un eşantion din *toţi* ceilalţi pacienţi internaţi în spital (alţii decât cei cu diagnosticul cazurilor) sau dacă să selecteze un *anumit* „alt diagnostic" sau „alte diagnostice". Dacă dorim să alegem anumite grupuri de diagnostic, pe ce bază selectăm acele grupuri şi pe ce bază le excludem pe altele? Problema este că, deşi este atractiv să se selecteze ca martori spitalizaţi un grup de boală care, evident, nu are legătură cu factorul cauzal presupus investigat, este puţin probabil ca astfel de controale să fie reprezentative pentru populaţia generală de referinţă a noncazurilor. Duse la finalul logic, nu va fi clar dacă cazurile sau controalele sunt cele care diferă de populaţia generală.

Problema cu care grupurile de diagnostic ar fi eligibile pentru utilizare ca controale şi care ar fi neeligibile (şi, prin urmare, excluse) este foarte importantă. Să presupunem că efectuăm un studiu caz-control al cancerului pulmonar şi fumatului: selectăm ca cazuri pacienţi care au fost internaţi cu cancer pulmonar şi ca martori selectăm pacienţii care au fost internaţi cu emfizem. Ce problemă ar prezenta asta? Pentru că ştim că există o relaţie puternică între fumat şi emfizem, controalele noastre, pacienţii cu emfizem, ar include un număr mare de

fumători. În consecință, orice relație dintre fumat și cancerul pulmonar nu ar fi ușor de detectat în acest studiu, deoarece am fi selectat drept martori un grup de persoane în care există o prevalență a fumatului mai mare decât cea așteptată decât cea existentă în populație. Prin urmare, am dori să excludem din grupul nostru de control acele persoane care au alte diagnostice legate de fumat, cum ar fi CHD, cancer de vezică urinară, cancer pancreatic și emfizem. Astfel de excluderi ar putea genera un grup de control cu o prevalență mai mică decât cea așteptată a fumatului, iar procesul de excludere devine excesiv de complex. O alternativă este de a nu exclude niciun grup de la selecție ca martori în proiectarea studiului, ci de a analiza datele studiului separat pentru diferite subgrupuri de diagnostic care constituie grupul de control. Acest lucru, desigur, va crește numărul de controale necesare și cheltuielile care însoțesc o dimensiune mai mare a eșantionului.

Probleme la selectarea controlului. Într-un studiu clasic publicat în 1981, renumitul epidemiolog Brian MacMahon și colegii de muncă [19] a raportat un studiu caz-control al cancerului pancreasului. Cazurile au fost pacienți cu un diagnostic confirmat histologic de cancer pancreatic în 11 spitale din Boston și Rhode Island din 1974 până în 1979. Martorii au fost selectați din pacienții care au fost spitalizați în același timp cu cazurile; au fost selectați dintre alți pacienți internați de către medicii curant care au internat cazurile. Au fost excluși nealbii; cei mai mari de 79 de ani ani; pacienți cu boli pancreatice, hepatobiliare și legate de fumat sau de alcool; și pacienții cu boli cardiovasculare, diabet, cancer respirator sau vezicii urinare și ulcer peptic. Cu toate acestea, autorii nu au exclus pacienții cu alte tipuri de boli gastro-intestinale, cum ar fi hernia diafragmatică, refluxul, gastrita și esofagita.

O descoperire a acestui studiu a fost o relație aparentă doză-răspuns între consumul de cafea și cancerul pancreasului, în special la femei (Tabel 7.6). Când se observă o astfel de relație, este greu de știut dacă boala este *cauzată* de consumul de cafea sau de un factor strâns legat de consumul de cafea. Deoarece fumatul este un factor de risc cunoscut pentru cancerul pancreasului și pentru că consumul de cafea era strâns legat de fumatul de țigară la acea vreme (era rar să găsești un fumător care să nu bea cafea), MacMahon și alții au observat o asociere între consumul de cafea și cancerul pancreatic, deoarece cafeaua a cauzat cancerul pancreatic sau pentru că consumul de cafea este legat de fumatul de țigară, iar fumatul este un factor de risc pentru cancerul de țigară. pancreas? Recunoscând această problemă, autorii au analizat datele după stratificarea istoricului de fumat. Relația cu consumul de cafea a avut loc atât pentru fumătorii actuali, cât și pentru cei care nu au fumat niciodată (Tabelul 7.7).

Acest raport a trezit un mare interes atât în comunitatea științifică, cât și în comunitățile laice, în special în rândul producătorilor de cafea. Având în vedere expunerea pe scară largă a

TABELUL 7.6 Distribuția cazurilor și controalelor în funcție de obiceiurile de consum de cafea și estimări ale raporturilor de risc

Sex	Categorie	BĂUT DE CAFEA (CANI/ZI) 0	1-2	3-4	> 5	Total
M	Nr de cazuri	9	94	53	60	216
	Nr. de controale	32	119	74	82	307
	Riscul relativ ajustat [a]	1.0	2.6	2.3	2.6	2.6
	Interval de încredere 95%.	—	1,2-5,5	1,0-5,3	1,2-5,8	1.2-5.4
F	Nr de cazuri	11	59	53	28	151
	Nr de controale	56	152	80	48	336
	Riscul relativ ajustat [a]	1.0	1.6	3.3	3.1	2.3
	Interval de încredere de 95%	—	0,8-3,4	1,6-7,0	1,4-7,0	1,2-4,6

[un] Chi-pătrat (extensie Mantel) cu scoruri egal distanțate, ajustate în funcție de vârstă în decenii: 1,5 pentru bărbați, 13,7 pentru femei. Estimări Mantel-Haenszel ale ratelor de risc, ajustate pe categorii de vârstă în decenii. În toate comparațiile, categoria de referință au fost subiecții care nu au băut niciodată cafea.

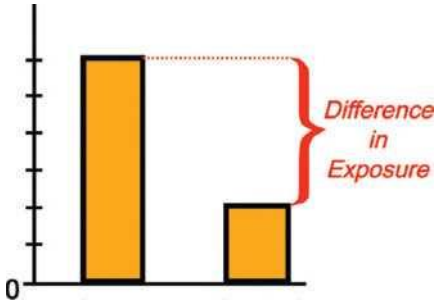
De la MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, și colab. Cafeaua și cancerul pancreasului. *N Engl J Med.* 1981;304:630-633.

TABELUL 7.7 Estimări ale riscului relativ de cancer de pancreas asociat cu consumul de cafea și țigări

	BĂUT DE CAFEA (CANI/ZI)			
Starea fumatului	**0**	**1-2**	**> 3**	**Total**
Nu a fumat niciodată	1,0	2,1	3,1	1,0
Foști fumători	1,3	4,0	3,0	1,3
Fumători actuali	1,2	2,2 (0,9-1,8)	4,6	1,2
Total	1,0	1,8	(1,0-3,0) 2,7	(1,6-4,7)

Valorile dintre paranteze sunt intervale de încredere de 95% ale estimărilor ajustate.

[a] Categoria de referință este grupul care nu folosește nici țigări, nici cafea. Estimările sunt ajustate pentru sex și vârstă în decenii.



[b] Valorile sunt ajustate pentru celelalte variabile, pe lângă vârsta și sexul, și sunt exprimate în raport cu cea mai inferioară categorie a fiecărei variabile.

De la MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, și colab. Cafeaua și cancerul pancreasului. *N Engl J Med.* 1981;304:630-633.

ființe umane la cafea, dacă relația raportată ar fi adevărată, ar avea implicații majore pentru sănătatea publică.

Să examinăm designul acestui studiu. Cazurile au fost pacienți albi cu cancer de pancreas la 11 spitale din Boston și Rhode Island. Controalele prezintă un interes deosebit: după unele excluderi, au fost pacienți cu alte boli care au fost internați de aceiași medici care internaseră cazurile de cancer pancreatic. Adică, atunci când un caz a fost identificat , medicul curant a fost întrebat dacă un alt pacient al săi care a fost internat în același timp pentru o altă afecțiune poate fi intervievat ca control. Această metodă neobișnuită de selecție a controlului a avut un avantaj practic: Unul dintre obstacolele majore în obținerea participării controalelor spitalicești la studiile caz-control este că permisiunea de a contacta pacientul este de obicei solicitată medicului curant. De multe ori, medicii nu sunt motivați să-și pună pacienții să servească drept control, deoarece pacienții nu au boala care este în centrul studiului. Cerând medicilor care au dat deja permisiunea de a participa pacienților cu cancer pancreatic, a crescut probabilitatea ca permisiunea să fie acordată pacienților cu alte boli să participe ca controale.

Această decizie practică a introdus probleme? Întrebarea de bază la care au vrut să răspundă anchetatorii a fost dacă pacienții cu cancer de pancreas au băut mai multă cafea decât persoanele fără cancer de pancreas din aceeași populație (Fig. 7.11). Ceea ce MacMahon și colegii au descoperit a fost că

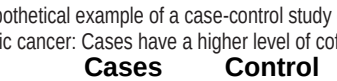


Fig. 7.11 Hypothetical example of a case-control study of coffee drinking and pancreatic cancer: Cases have a higher level of coffee drinking than controls.

nivelul consumului de cafea în cazuri a fost mai mare decât nivelul consumului de cafea la martori.

Anchetatorii ar dori să poată stabili că nivelul de consum de cafea observat la controale este ceea ce ar fi de aşteptat la populaţia generală fără cancer pancreatic şi că, prin urmare, cazurile demonstrează consumul *excesiv* de cafea (Fig. 7.12A). Dar problema este următoarea: ce medici sunt cel mai probabil să admită la spital pacienţii cu cancer de pancreas? Gastroenterologii sunt adesea medicii care admite. Mulţi dintre ceilalţi pacienţi ai lor spitalizaţi (care au servit drept control) au şi probleme gastrointestinale, cum ar fi esofagită şi gastrită (după cum sa menţionat anterior, pacienţii cu ulcer peptic au fost excluşi din grupul de control). Deci, în acest studiu, persoanele care au servit drept control s-ar putea foarte bine să fi redus

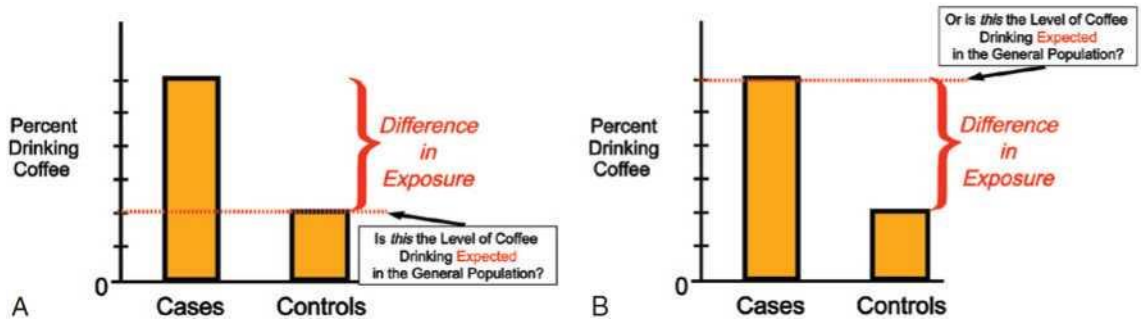


Fig. 7.12 Interpreting the results of a case-control study of coffee drinking and pancreatic cancer. (A) Is the lower level of coffee drinking in the controls the expected level of coffee drinking in the general population? *OR* (B) Is the higher level of coffee drinking in the cases the expected level of coffee drinking in the general population?

consumul lor de cafea, fie din cauza instrucțiunilor unui medic, fie din cauza propriei conștiințe că reducerea consumului de cafea le-ar putea ameliora simptomele . Nu putem presupune că nivelurile de consum de cafea ale martorilor sunt reprezentative pentru nivelul de consum de cafea așteptat în populația generală; rata lor de consum de cafea poate fi anormal de scăzută. Astfel, diferența observată în consumul de cafea între cazurile de cancer pancreatic și martorii poate să nu fi fost neapărat rezultatul cazurilor care au consumat mai multă cafea decât se aștepta, ci mai degrabă al celor care au consumat mai puțină cafea decât se aștepta (vezi Fig. 7.12B).

MacMahon și colegii săi și-au repetat ulterior analiza, dar au separat controalele cu boli gastrointestinale de cele cu alte afecțiuni. Ei au descoperit că riscul asociat cu consumul de cafea a fost într-adevăr mai mare atunci când comparația a fost cu martorii cu boli gastrointestinale, dar că relația dintre consumul de cafea și cancerul pancreatic a persistat, deși la un nivel mai scăzut, chiar și atunci când comparația a fost cu martorii cu alte boli. Acesta a devenit un exemplu clasic pentru ceea ce selecția problematică a controalelor ar putea face la interpretarea rezultatelor unui studiu caz-control. Câțiva ani mai târziu, Hsieh și colegii de muncă au raportat un nou studiu care a încercat să reproducă aceste rezultate; nu a susținut constatările inițiale. [20]

În rezumat, atunci când se observă o diferență de expunere între cazuri și controale, trebuie să ne întrebăm dacă nivelul de expunere observat la controale este într-adevăr nivelul așteptat în populația în care a fost efectuat studiul sau dacă – poate având în vedere modul de selecție – martorii pot avea un nivel de expunere deosebit de ridicat sau scăzut, care ar putea să nu fie reprezentativ pentru nivelul din populația în care a fost efectuat studiul.

Prejudecățile informaționale

Probleme de rechemare. O problemă majoră în studiile caz-control este aceea a reamintirii unui istoric al expunerii anterioare. Problemele de reamintire sunt de două tipuri: limitări ale reamintirii și prejudecăți de reamintire. Prejudecățile de reamintire este principala formă de părtinire a informațiilor în studiile caz-control. Problema reamintirii nu se limitează la proiectarea studiului caz-control. Majoritatea studiilor epidemiologice se interesează despre istoriile de viață și, prin urmare, sunt supuse unor prejudecăți de reamintire. Cercetările prin sondaj au identificat multe modalități de a atenua cantitatea de părtinire asociată cu intervievarea participanților despre evenimentele din viața lor. Cu toate acestea, mulți participanți la studiu uită de expuneri sau alte evenimente, tind să aducă în timp evenimentele care s-au întâmplat cu mult timp în urmă („telescoping") și pot fi reticenți să admită practici care ar putea fi considerate stigmatizante.

Limitări în rechemare. O mare parte din informațiile referitoare la expunere din studiile caz-control implică adesea colectarea de date de la subiecți prin interviuri. Deoarece practic toate ființele umane sunt limitate la diferite grade în capacitatea lor de a-și aminti informații, limitările în reamintire sunt o problemă importantă în astfel de studii. O problemă conexă care este oarecum diferită de limitările în reamintire este că persoanele intervievate pot pur și simplu să nu aibă informațiile solicitate.

Acest lucru a fost demonstrat cu ani în urmă într-un studiu istoric realizat de Abraham Lilienfeld şi Saxon Graham publicat în 1958. [21] La acea vreme, un interes considerabil

s-a concentrat pe observaţia că cancerul de col uterin era extrem de neobişnuit la două grupuri de femei: femeile evreieşti şi călugăriţele catolice. Această observaţie a sugerat că un factor de risc important pentru cancerul de col uterin ar putea fi actul sexual cu un bărbat necircumcis şi au fost efectuate o serie de studii pentru a confirma această ipoteză. Cu toate acestea, autorii au fost sceptici cu privire la validitatea răspunsurilor cu privire la statutul circumciziei. Pentru a răspunde la această întrebare, ei au întrebat un grup de bărbaţi dacă au fost sau nu circumcişi. Bărbaţii au fost apoi examinaţi de un medic. După cum se vede în Tabelul 7.8 , dintre cei 56 de bărbaţi care au declarat că au fost circumcişi, 19 sau 33,9% s-au dovedit a fi necircumcişi. Din cei 136 de bărbaţi care au declarat că nu sunt circumcişi, 47, sau 34,6%, s-au dovedit a fi circumcişi. Aceste date demonstrează că concluziile din studiile care utilizează datele interviurilor pot să nu fie întotdeauna clare.

Tabelul 7.9 prezintă date mai recente (2002) referitoare la relaţia dintre circumcizia auto-raportată şi starea reală a circumciziei. Aceste date sugerează că bărbaţii s-au îmbunătăţit în cunoştinţele şi raportarea statutului lor de circumcizie, sau diferenţele observate se pot datora studiilor care au fost efectuate în diferite ţări. S-ar putea să fi existat şi diferenţe metodologice, care ar fi putut explica rezultatele diferite dintre cele două studii.

Dacă o limitare a reamintirii în ceea ce priveşte expunerea afectează toţi subiecţii dintr-un studiu în aceeaşi măsură, indiferent dacă sunt cazuri sau controale, poate rezulta o clasificare greşită a stării de expunere. Unele dintre cazurile sau controalele care au fost efectiv expuse vor fi clasificate eronat ca neexpuse, iar unele care nu au fost efectiv expuse vor fi clasificate eronat ca expuse. Pentru expunerile care au doar două categorii (de exemplu, „da" versus „nu"), aceasta duce la o subestimare a riscului real al bolii asociat cu expunerea (adică va exista o tendinţă de a părăsi rezultatele spre o constatare nulă).

Recall Bias. O problemă potenţială mai serioasă în studiile caz-control este aceea a părtinirii reamintirii. Să presupunem că studiem posibila relaţie dintre malformaţiile congenitale şi infecţiile prenatale. Efectuăm un studiu caz-control şi intervievăm mame de copii cu malformaţii congenitale (cazuri) şi mame de copii fără malformaţii (martori). Fiecare mamă este chestionată despre infecţiile pe care le-ar fi putut avea în timpul sarcinii.

O mamă care a avut un copil cu un defect congenital încearcă adesea să identifice un eveniment neobişnuit care a avut loc în timpul sarcinii cu acel copil. Vrea să ştie dacă anormalitatea a fost cauzată de ceva ce a făcut ea. De ce sa întâmplat? O astfel de mamă poate chiar să-şi amintească un eveniment, cum ar fi o infecţie respiratorie uşoară, pe care o mamă a unui copil fără un defect congenital poate să nu-l observe sau să fi uitat complet . Ernst Wynder, un epidemiolog binecunoscut, a numit-o şi „prejudecată de ruminare".

TABLE 7.8 Comparison of Patients' Statements With Examination Findings Concerning Circumcision Status, Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, New York

Examination Finding	Patients' Statements Regarding Circumcision: Yes		No	
	No	%	No.	%
Circumcised	37	66.1	47	34.6
Not circumcised	19	33.9	89	65.4
Total	56	100.0	136	100.0

Modified from Lilienfeld AM, Graham S. Validity of determining circumcision status by questionnaire as related to epidemiologic studies of cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1958;21:713-720.

TABLE 7.9 Comparison of Patients' Statements With Physicians' Examination Findings Concerning Circumcision Status in the Study of Circumcision, Penile Human Papillomavirus, and Cervical Cancer

Physician Examination Findings	Patients' Statements Regarding Circumcision: Yes		No	
	No.	%	No.	%
Circumcised	282	98.3	37	7.4
Not circumcised	5	1.7	466	92.6
Total	287	100.0	503	100.0

Modified from Castellsague X, Bosch FX, Munoz N, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med.* 2002;346:1105-1112.

În studiul tocmai menționat, să presupunem că rata reală de infecție în timpul sarcinii la mamele de sugari malformați și la mamele de sugari normali este de 15% - adică nu există nicio diferență în ratele de infecție. Să presupunem că mamele sugarilor malformați își amintesc 60% din orice infecții pe care le-au avut în timpul sarcinii, iar mamele copiilor normali își amintesc doar 10% din infecțiile pe care le-au avut în timpul sarcinii. După cum se vede în tabelul 7.10 , rata *aparentă* de infecție estimată din acest studiu caz-control folosind interviuri ar fi de 9% pentru mamele sugarilor malformați și pentru mamele de control 1,5% pentru sugari. Astfel, *rechemarea diferențială* dintre cazuri și controale introduce o prejudecată de reamintire în studiu care ar putea sugera în mod artificial o relație între malformațiile congenitale și infecțiile prenatale. Deși un potențial de părtinire a reamintirii este evident în studiile caz-control, de fapt, puține exemple reale demonstrează că distorsiunea de reamintire a fost o problemă majoră în studiile caz-control și a condus la concluzii eronate cu privire la asocieri. Numărul mic de exemple disponibile ar putea reflecta apariția rar a unei astfel de părtiniri sau faptul că datele necesare pentru a demonstra în mod clar existența unei astfel de părtiniri într-un anumit studiu nu sunt frecvent disponibile. Cu toate acestea, problema potențială nu poate fi neglijată, iar posibilitatea unei astfel de părtiniri trebuie întotdeauna avută în vedere.

TABELUL 7.10 Exemplu de asociere artificială care rezultă din prejudecată de reamintire: un studiu ipotetic al infecțiilor materne în timpul sarcinii și al malformațiilor congenitale

	Controlează cazurile (Cu Congenital Malformații)	Controlează cazurile (Fără Congenital Malformații)
Să presupunem că:		
Incidența reală de infecție (%)	15	15
Infecții amintit (%)	60	10
Rezultatul va fi:		
Rata de infectare este de constatat prin interviu (%)	9,0	1,5

ALTE PROBLEME ÎN STUDIILE DE CAZ-CONTROL

Potrivire

O preocupare majoră în efectuarea unui studiu caz-control este că cazurile și controalele pot diferi în caracteristici sau expuneri, altele decât cea care a fost vizată pentru studiu. Dacă se constată că au fost expuse mai multe cazuri decât martori, ne putem lăsa cu întrebarea dacă asocierea observată s-ar putea datora diferențelor dintre cazuri și martori în alți factori decât expunerea studiată. De exemplu, dacă s-a constatat că au fost expuse mai multe cazuri decât martorii și dacă majoritatea cazurilor sunt cu venituri mici și majoritatea martorilor sunt cu venituri mari, nu am ști dacă factorul care determină dezvoltarea bolii este expunerea la factorul studiat sau o altă caracteristică asociată cu venituri mici. Pentru a evita o astfel de situație, dorim să ne asigurăm că distribuția cazurilor și a controalelor în funcție de statutul socioeconomic este similară, astfel încât o diferență de expunere va constitui probabil diferența critică, iar prezența sau absența bolii nu este probabil atribuită unei diferențe de statut socioeconomic.

O abordare a abordării acestei probleme în proiectarea și desfășurarea studiului este de a potrivi cazurile și controalele pentru factorii care ne pot preocupa , cum ar fi venitul, ca în exemplul precedent. *Potrivirea* este definită ca procesul de selectare a controalelor astfel încât acestea să fie similare cu cazurile în anumite caracteristici, cum ar fi vârsta, rasa, sexul, statutul socioeconomic și ocupația. Potrivirea poate fi de două tipuri: (1) potrivire de grup și (2) potrivire individuală. Este foarte important să se facă distincția între cele două tipuri, deoarece fiecare are propriile sale implicații pentru analiza statistică a studiului caz-control, care nu este discutată în această carte.

`Potrivire de grup.` *Potrivirea grupurilor* (sau *potrivirea frecvenței*) constă în selectarea controalelor în așa fel încât *proporția* de controale cu o anumită caracteristică să fie *identică* cu proporția de cazuri cu aceeași caracteristică. Astfel, dacă 25% dintre cazuri sunt căsătoriți, martorii vor fi selectați astfel încât 25% din acel grup să fie și căsătoriți. Acest tip de selecție necesită, în general, ca toate cazurile să fie selectate mai întâi. După ce se fac calcule ale proporțiilor anumitor caracteristici din grupul de cazuri,

se selectează un grup de control, în care aceleași caracteristici apar în aceleași proporții. În general, la potrivirea grupurilor, nu atingem niciodată *exact* aceleași proporții ale caracteristicii cheie în cazuri și controale. Când potrivirea grupurilor se face pentru vârstă, de exemplu, distribuția care este aceeași în cazuri și martori este a grupelor de vârstă (de exemplu, 45 la 49, 50 la 54); în cadrul fiecărui grup, totuși, pot exista diferențe între cazuri și martori care trebuie luate în considerare: de exemplu, deși 10% dintre cazuri și controale au vârsta cuprinsă între 50 și 54 de ani, poate exista o proporție mai mare de cazuri mai aproape de vârsta de 54 de ani decât cea a martorilor.

Potrivire individuală. Un al doilea tip de potrivire este *potrivirea individuală* (sau *perechile potrivite).* În această abordare, pentru fiecare caz selectat pentru studiu, este selectat un control care este similar cazului în ceea ce privește variabila sau variabilele specifice de îngrijorare. De exemplu, dacă primul caz înscris în studiul nostru este o femeie albă de 45 de ani, vom căuta o femeie albă de control de 45 de ani. Dacă al doilea caz este un bărbat de culoare în vârstă de 24 de ani, vom selecta un control care este și un bărbat de culoare în vârstă de 24 de ani. Acest tip de selecție de control generează perechi caz-control potrivite, adică fiecare caz este asociat individual unui control. În cazul nostru ipotetic, am potrivi absolut cazurile în funcție de sex și rasă/etnie, dar am putea folosi o limită de 3 sau 5 ani pentru vârstă. Astfel, am putea potrivi o femeie albă de 45 de ani cu o femeie albă de 42 până la 48 de ani de control. Implicațiile acestei metode de selecție a controlului pentru estimarea excesului de risc sunt discutate în Capitolul 12 .

Potrivirea individuală este adesea folosită în studiile caz-control care utilizează controale spitalicești. Motivul pentru aceasta este mai mult practic decât conceptual. Să presupunem că sexul și vârsta sunt considerate variabile importante și se consideră că este important ca cazurile și martorii să fie comparabile în ceea ce privește aceste două caracteristici. În general, nu există nicio modalitate practică de a te afunda într-un grup de pacienți din spital pentru a selecta un grup cu anumite caracteristici de sex și vârstă. Mai degrabă, este mai ușor să identifici un caz și apoi să alegi următoarea internare în spital care se potrivește cazului pentru sex și vârstă. Astfel, potrivirea individuală este cea mai oportună în studiile care utilizează controale spitalicești.

Care sunt problemele cu potrivirea? Problemele cu potrivirea sunt de două tipuri: practice și conceptuale.

Probleme practice cu potrivirea. Dacă se încearcă potrivirea în funcție de prea multe caracteristici, se poate dovedi dificilă sau imposibilă identificarea unui control adecvat. De exemplu, să presupunem că se decide să se potrivească fiecare caz pentru rasă, sex, vârstă, stare civilă, număr de copii, cod poștal de reședință și ocupație. Dacă cazul este o femeie de culoare în vârstă de 48 de ani, care este căsătorită, are patru copii, locuiește în codul poștal 21209 și lucrează într-o fabrică de procesare foto, se poate dovedi dificil sau imposibil să găsești un control asemănător cu cazul în toate aceste caracteristici. Prin urmare , cu cât alegem mai multe variabile pe care alegem să potrivim, cu atât va fi mai dificil să găsim un control adecvat. Suprapotrivirea duce, de asemenea, la incapacitatea de a analiza statistic variabilele utilizate în potrivire, așa cum vom aborda în continuare.

Probleme conceptuale cu potrivirea. Poate că o problemă mai importantă este cea conceptuală: odată ce am corelat controalele cu cazurile în funcție de o anumită caracteristică, nu putem studia acea caracteristică. De exemplu, să presupunem că suntem interesați să studiem starea civilă ca factor de risc pentru cancerul de sân. Dacă potrivim cazurile (cancer de sân) și controalele (fără cancer de sân) pentru starea civilă, nu mai putem studia dacă starea civilă este sau nu un factor de risc pentru cancerul de sân. De ce nu? Pentru că în potrivirea după starea civilă, am stabilit artificial o proporție identică în cazuri și controale: dacă 35% dintre cazuri sunt căsătorite, iar prin potrivire creăm un grup de control în care 35% sunt și căsătoriți, ne-am asigurat artificial că proporția subiecților căsătoriți va fi identică în ambele grupuri. Utilizând potrivirea pentru a impune comparabilitatea pentru un anumit factor, asigurăm aceeași prevalență a acelui factor în cazuri și controale. În mod clar, nu vom putea să ne întrebăm dacă cazurile diferă de controale în ceea ce privește prevalența acelui factor. Prin urmare, nu am dori să ne potrivim pe variabila stare civilă din acest studiu. Într-adevăr, nu dorim să ne potrivim pe *nicio* variabilă pe care am dori să o explorăm în studiul nostru.

De asemenea, este important să recunoaștem că potrivirea neplanificată poate apărea din neatenție în studiile caz-control. De exemplu, dacă folosim controale de cartier, de fapt ne potrivim pentru statutul socioeconomic, precum și pentru caracteristicile culturale și alte

caracteristici ale unui cartier. Dacă folosim comenzile pentru cel mai bun prieten, este probabil ca cazul şi cel mai bun prieten al său să aibă multe caracteristici ale stilului de viaţă, ceea ce de fapt produce o potrivire pentru aceste caracteristici. De exemplu, într-un studiu asupra utilizării contraceptivelor orale şi asupra cancerului de col uterin în care au fost luate în considerare controalele celor mai bune prietene, a existat îngrijorarea că, în cazul în care cazul foloseşte contraceptive orale, s-ar putea foarte bine ca şi cea mai bună prietenă a ei să fie, de asemenea, un utilizator de contraceptive orale. Rezultatul ar fi o potrivire neplanificată privind utilizarea contraceptivelor orale, astfel încât această variabilă să nu mai poată fi investigată în acest studiu. Un alt exemplu mai puţin subtil ar fi să potriviţi cazurile şi controalele la domiciliu atunci când faceţi un studiu al relaţiei dintre poluarea aerului şi bolile respiratorii. Potrivirea neplanificată pe o variabilă care este strâns legată de expunerea investigată în studiu se numeşte *suprapotrivire*.

Prin urmare, în realizarea unui studiu caz-control, potrivim doar variabilele despre care suntem convinşi că sunt factori de risc pentru boală, pe care, prin urmare, nu suntem interesaţi să le investigăm în acest studiu.

Utilizarea controalelor multiple

La începutul acestui capitol, am observat că anchetatorul poate determina câte controale vor fi utilizate pe caz într-un studiu caz-control şi că mai multe controale pentru fiecare caz sunt utilizate frecvent. Potrivirea 2:1, 3:1 sau 4:1 va creşte puterea statistică a studiului nostru. Prin urmare, multe studii caz-control vor avea mai multe controale decât cazuri. Aceste controale pot fi fie (1) *controale de acelaşi tip* , fie (2) *controale de diferite tipuri,* cum ar fi controale la spital şi în cartier sau controale cu boli diferite.

Controale de acelaşi tip. Mai multe controale de *acelaşi tip* , cum ar fi două controale sau trei controale pentru fiecare caz, sunt utilizate pentru a creşte puterea studiului. Practic vorbind, o creştere notabilă a puterii se obţine doar până la un raport de aproximativ 1 caz la 4 comenzi. S-ar putea întreba: „De ce să folosiţi mai multe controale pentru fiecare caz? De ce să nu păstraţi raportul dintre controale şi cazuri la 1:1 şi să creşteţi doar numărul de cazuri?" Răspunsul este că pentru multe dintre bolile relativ rare pe care le studiem (care sunt cel mai bine studiate folosind modele de caz-control), poate exista o limită a numărului de cazuri potenţiale disponibile pentru studiu. Pentru că numărul de cazuri nu poate fi mărit fără nici extinderea în timp a studiului pentru a înscrie mai multe cazuri sau dezvoltând un studiu multicentric colaborativ, este adesea aleasă opţiunea de creştere a numărului de controale pe caz. Aceste controale sunt de acelaşi tip (de exemplu, controale de vecinătate); doar raportul dintre controale şi cazuri s-a schimbat.

Controale multiple de diferite tipuri. În schimb, putem alege să folosim *mai multe controale de diferite tipuri.* De exemplu, putem fi îngrijoraţi de faptul că expunerea controalelor spitaliceşti utilizate în studiul nostru poate să nu reprezinte rata de expunere „aşteptată" la o populaţie de persoane care nu sunt bolnave – adică controalele pot fi un subgrup foarte selectat de indivizi neboli şi pot avea o experienţă diferită. Am menţionat mai devreme că pacienţii internaţi fumează mai mult decât oamenii care locuiesc în comunitate şi suntem îngrijoraţi pentru că nu ştim ce reprezintă nivelul de prevalenţă a fumatului la martorii spitalizaţi sau cum să interpretăm o comparaţie a acestor rate cu cele ale cazurilor. Pentru a rezolva această problemă, putem alege să folosim un grup de control suplimentar, cum ar fi comenzile capotei de vecinătate. Speranţa este că rezultatele obţinute la compararea cazurilor cu controalele spitaliceşti vor fi similare cu rezultatele obţinute atunci când se compară cazurile cu controalele din cartier. Dacă constatările diferă, trebuie căutat motivul discrepanţei. În utilizarea mai multor controale de diferite tipuri, investigatorul ar trebui să decidă în mod ideal care comparaţie va fi considerată „standardul de aur al adevărului" înainte de a începe studiul propriu-zis.

În 1979, Ellen Gold şi colegii de muncă au publicat un studiu caz-control al tumorilor cerebrale la copii. [22] Ei au folosit două tipuri de controale: copii fără cancer (numiţi *controale normale*) şi copii cu alte tipuri de cancer decât tumorile cerebrale (numite *controale cancerului;* Fig. 7.13). Care a fost motivul pentru utilizarea acestor două grupuri de control?

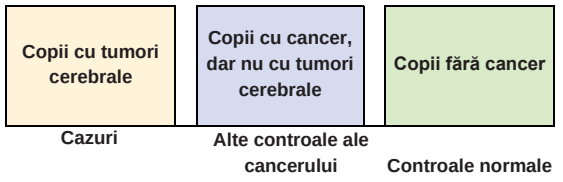


Fig. 7.13 Grupurile de studiu ale lui Gold et al. pentru tumorile cerebrale la copii. (Date de la Gold EB, Gordis L, Tonascia J, et al. Factori de risc pentru tumorile cerebrale la copii. *Am J Epidemiol.* 1979;109:309-319.)

Să luăm în considerare întrebarea: „Mamele copiilor cu tumori cerebrale au avut mai multă expunere la radiaţii prenatale decât mamele de control?" Unele rezultate posibile se văd în Fig. 7.14A .

Dacă se constată că expunerea la radiaţii a mamelor copiilor cu tumori cerebrale este mai mare decât cea a mamelor de control normal, iar expunerea la radiaţii a mamelor copiilor cu alte tipuri de cancer este de asemenea mai mare decât cea a mamelor copiilor normali, care sunt posibilele explicaţii? O concluzie ar putea fi că radiaţiile prenatale sunt un factor de risc atât pentru tumorile cerebrale, cât şi pentru alte tipuri de cancer, adică efectul său este acela al unui cancerigen care nu este specific locului. O altă explicaţie de luat în considerare este că rezultatele ar fi putut rezulta din prejudecăţile de reamintire şi că mamele copiilor cu orice tip de cancer îşi amintesc mai bine expunerea prenatală la radiaţii decât mamele copiilor normali.

Luaţi în considerare un alt set posibil de constatări, prezentat în Fig. 7.14B . Dacă mamele copiilor cu tumori cerebrale au un istoric de expunere la radiaţii mai mare decât mamele de control normal şi mamele copiilor cu alte tipuri de cancer, descoperirile ar putea sugera că radiaţiile prenatale sunt un cancerigen specific pentru creier. Aceste descoperiri ar reduce, de asemenea, probabilitatea ca părtinirea de reamintire să joace un rol, deoarece ar părea de neplauzibil ca mamele copiilor cu tumori cerebrale să-şi amintească radiaţiile prenatale mai bine decât mamele copiilor cu alte tipuri de cancer. Astfel, controalele multiple de diferite tipuri pot fi valoroase pentru explorarea ipotezelor alternative şi pentru a lua în considerare posibilele părtiniri potenţiale, cum ar fi părtinirea de reamintire.

În ciuda problemelor ridicate în acest capitol, studiile caz-control sunt nepreţuite în explorarea etiologiei bolii. Rapoarte recente din literatură demonstrează utilitatea designului studiului caz-control în cercetarea contemporană.

Kristian Filion şi colegii din Canada au abordat îngrijorarea că o clasă comună de medicamente antidiabetice (medicamente pe bază de incretină utilizate în practica clinică) este asociată cu risc crescut de insuficienţă cardiacă. [23] Rapoartele anterioare din studiile clinice au fost inconsecvente . Anchetatorii au reunit date de îngrijire a sănătăţii din patru provincii canadiene, Statele Unite şi Regatul Unit şi au efectuat un studiu caz-control în care fiecare pacient care a fost spitalizat pentru insuficienţă cardiacă a fost comparat cu 20 de controale. Criteriile de potrivire au inclus vârsta, sexul, timpul introdus în studiu, cât timp a fost tratat diabetul şi cât timp au fost sub observaţie pacienţii cu diabet. Aproape 30.000 de pacienţi au fost internaţi pentru insuficienţă cardiacă din aproape 1,5 milioane de pacienţi în total. Nu s-a constatat că medicamentele pe bază de incretină cresc spitalizarea pentru insuficienţă cardiacă în comparaţie cu medicamentele antidiabetice orale. Un alt exemplu de utilitate al studiului caz-control este dat de Su şi colegii de la Universitatea din Michigan, care au evaluat asocierea expunerilor profesionale şi de mediu cu riscul de a dezvolta scleroză laterală amiotrofică (ALS, cunoscută în mod obişnuit sub numele de boala Lou Gehrig, o boală neurologică progresivă care afectează neuronii din creier şi

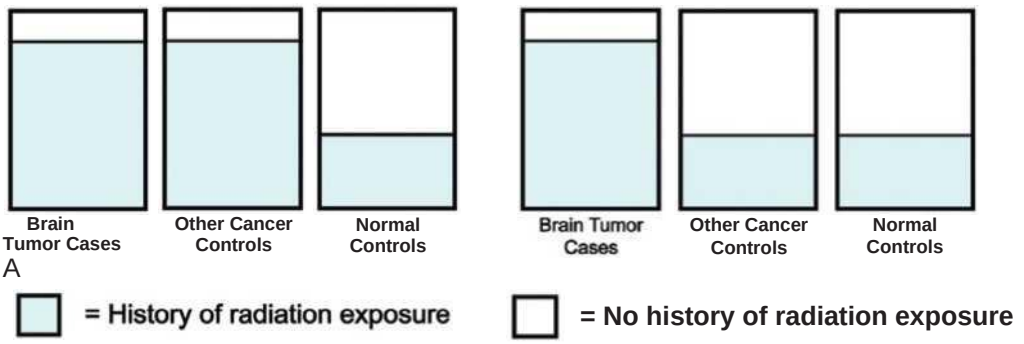


Fig. 7.14 Rationale for using two control groups: (A) Radiation exposure is the same in both brain tumor cases and in other cancer controls, but is higher in both groups than in normal controls: Could this be due to recall bias? (B) Radiation exposure in other cancer controls is the same as in normal controls, but is lower than in brain tumor cases: recall bias is unlikely. (Data from Gold EB, Gordis L, Tonascia J, et al. Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol.* 1979;109:309-319.)

de controlul voluntar al muşchilor spinării). [24] Cazurile au fost identificate la un centru terţiar de referinţă pentru SLA între 2011 şi 2014. Cazurile au constat din 156 de pacienţi cu SLA; Au fost selectate 128 de controale dintre voluntarii care au răspuns la postările online. Controalele, care au fost corelate cu frecvenţa cazurilor în funcţie de vârstă, sex şi educaţie, au raportat că nu sufereau de boli neurodegenerative şi nu aveau rude de gradul I sau II cu SLA. Un chestionar a constatat expunerea la expunerile profesionale şi de mediu. Concentraţiile din sânge au fost evaluate pentru 122 de poluanţi obişnuiţi. În general, 101 cazuri şi 110 controale au avut date complete demografice şi poluante. Din istoria ocupaţională, serviciul militar a fost asociat cu SLA. Expunerea auto-raportată la pesticide a fost asociată cu şansele crescute de cinci ori de SLA. La controlul altor posibili factori care ar putea fi asociaţi cu SLA, au fost identificate trei expuneri măsurate în sânge: expunerea profesională la pesticide şi la bifenili policloruraţi (PCB) în industriile agricole şi pescuitului. Autorii au concluzionat că poluanţii persistenti de mediu măsuraţi în sânge au fost asociaţi semnificativ cu SLA şi au sugerat că reducerea expunerii la aceşti agenţi ar putea reduce incidenţa SLA la nivel de populaţie.

Un ultim exemplu de utilitate al studiului caz-control se referă la utilizarea acestuia în timpul unui focar de boală. Într-un studiu care abordează asocierea sindromului Guillain-Barre cu infecţia cu virusul Zika în Polinezia Franceză în 2013-2014, Cao-Lormeau şi colegii săi au remarcat că, în timpul focarului Zika, a existat o creştere a raportărilor de sindrom Guillain-Barre care sugerează o posibilă relaţie. [25] Patruzeci şi doi de pacienţi internaţi la spitalul principal de referinţă din Papeete, Tahiti, care îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru Guillain-Barre, au fost corelaţi cu două tipuri de controale: (1) pacienţi potriviţi în funcţie de vârstă, sex şi reşedinţă, fără febră, consultaţi la unitate *(n* = 98) şi (2) pacienţi de vârstă egală cu Zika acut fără simptome neurologice (*n* = simptome neurologice70). Dintre cei 42 de pacienţi cu sindrom Guillian-Barre, 98% (41/42) au avut anticorpi împotriva virusului Zika, comparativ cu 56% dintre martori. Toţi pacienţii din grupul de control 2 au avut confirmare pozitivă pentru virusul Zika. Autorii au concluzionat că studiul lor oferă dovezi că infecţia cu virusul Zika „provoacă" sindromul Guillain-Barre. Această afirmaţie pare să depăşească puţin dovezile, aşa cum vom vedea în secţiunea următoare şi este reiterată în capitolele următoare.

CÂND ESTE GARANTAT UN STUDIU DE CONTROL DE CAZ?

Un studiu caz-control este util ca prim pas atunci când se caută o cauză a unui rezultat negativ al sănătăţii, aşa cum se vede în exemplele de la începutul acestui capitol şi în cele prezentate. Într-un stadiu incipient al căutării unei etiologii, putem suspecta oricare dintre expunerile mai multe, dar este posibil să nu avem dovezi, şi cu siguranţă nicio dovadă puternică, care să sugereze o asociere a oricăreia dintre expunerile suspecte cu boala în cauză . Folosind designul caz-control, comparăm persoanele cu boala (cazurile) şi persoanele fără boală (martorii; Fig. 7.15A). Putem apoi explora posibilele roluri ale unei varietăţi de expuneri sau caracteristici în cauzarea bolii (vezi Fig. 7.15B). Dacă expunerea este asociată cu boala, ne-am aştepta ca proporţia de cazuri care au fost expuse să fie mai mare decât

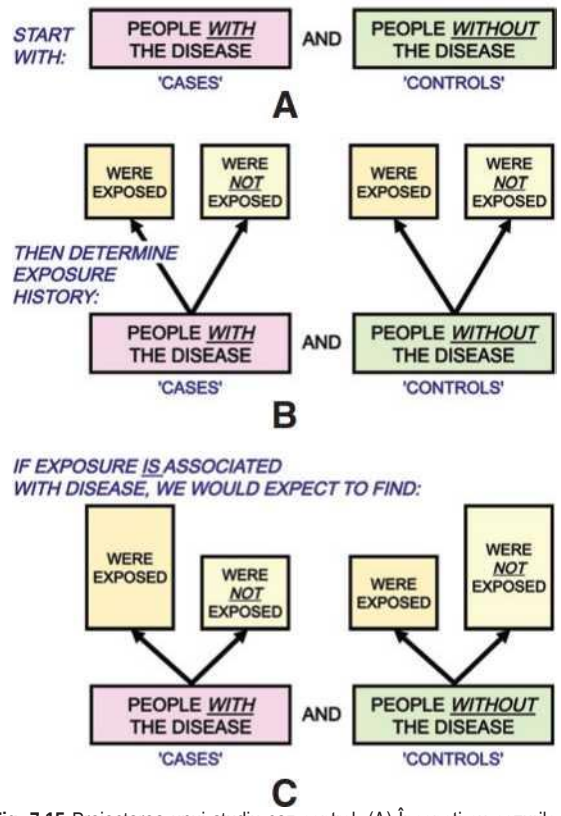


Fig. 7.15 Proiectarea unui studiu caz-control. (A) Începeţi cu cazurile şi controalele. (B) Măsuraţi expunerea trecută în ambele grupuri. (C) Constatări aşteptate dacă expunerea este asociată cu boala.

proporţia de martori care au fost expuşi (vezi Fig. 7.15C).

Când o astfel de asociere este documentată într-un studiu caz-control, următorul pas este adesea realizarea unui studiu de cohortă pentru a elucida în continuare relația. Deoarece studiile caz-control sunt, în general, mai puțin costisitoare decât studiile de cohortă și pot fi efectuate mai rapid, ele reprezintă adesea primul pas pentru a determina dacă o expunere este legată de un risc crescut de boală.

Studiile caz-control sunt, de asemenea, valoroase atunci când boala investigată este rară. Este adesea posibil să se identifice cazuri pentru studiu din registrele bolilor, înregistrările spitalelor sau din alte surse. În schimb, dacă efectuăm un studiu de cohortă pentru o boală rară, poate fi necesară o populație de studiu extrem de mare pentru a observa un număr suficient de indivizi din cohortă care dezvoltă boala în cauză. În plus, în funcție de durata intervalului dintre expunere și dezvoltarea bolii, un design de cohortă poate implica mulți ani de urmărire a cohortei și dificultăți logistice considerabile și cheltuieli în menținerea și urmărirea cohortei pe parcursul perioadei de studiu.

DESIGN CROSSOVER DE CAZĂ

ul *de încrucișare a cazurilor* este utilizat în primul rând pentru studierea etiologiei rezultatelor acute, cum ar fi IM sau decesele din evenimente acute, în situațiile în care expunerea suspectată este tranzitorie și efectul său are loc într-un timp scurt. Acest tip de proiectare a fost utilizat în studiul expunerilor, cum ar fi poluarea aerului, caracterizată prin creșteri rapide și tranzitorii ale particulelor. În acest tip de studiu, se identifică un caz (de exemplu, o persoană care a suferit un IM) și se stabilește nivelul de expunere a mediului, cum ar fi nivelul de particule în suspensie, pentru o perioadă scurtă de timp anterioară evenimentului (perioada de risc). Acest nivel este comparat cu nivelul de expunere într-o perioadă de timp de control care este mai îndepărtată de eveniment. Astfel, fiecare persoană care este un caz servește drept control propriu, perioada imediat anterioară rezultatului său advers fiind comparată cu o perioadă „de control" la un moment anterior în care nu a avut loc niciun rezultat advers. Important, în acest tip de studiu, există o potrivire inerentă pentru variabilele care nu se modifică (de exemplu, factori genetici) sau variabile care se modifică doar într-o perioadă destul de lungă (de exemplu, înălțimea). Întrebarea care se pune este: a existat vreo diferență de expunere între perioada de timp imediat anterioară rezultatului și o perioadă de timp din trecutul mai îndepărtat care nu a fost urmată imediat de niciun efect negativ asupra sănătății?

Să ne uităm la un studiu ipotetic foarte mic de 4 luni, încrucișat de caz, al poluării aerului și al IM (Fig. 7.16A la E).

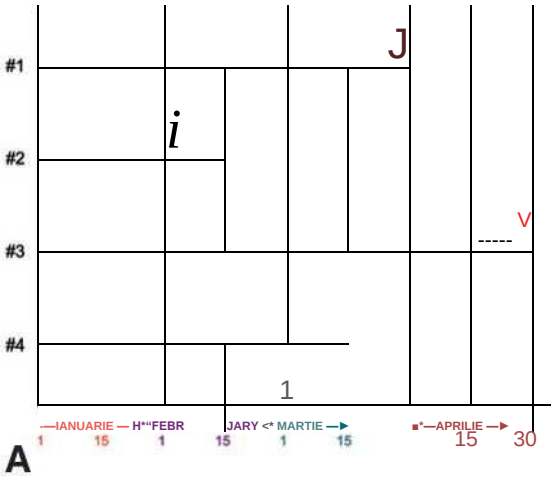
Fig. 7.16A arată că pe o perioadă de 4 luni, ianuarie-aprilie, au fost identificate patru cazuri de IM, simbolizate de micile inimioare roșii din diagrame. Liniile punctate verticale delimitează intervale de 2 săptămâni în timpul perioadei de 4 luni. Pentru aceeași perioadă de 4 luni au fost măsurate nivelurile de poluare a aerului. Au fost identificate trei perioade de niveluri ridicate de poluare a aerului de diferite durate de timp și sunt arătate de zonele roz din Smochin. 7.16B .

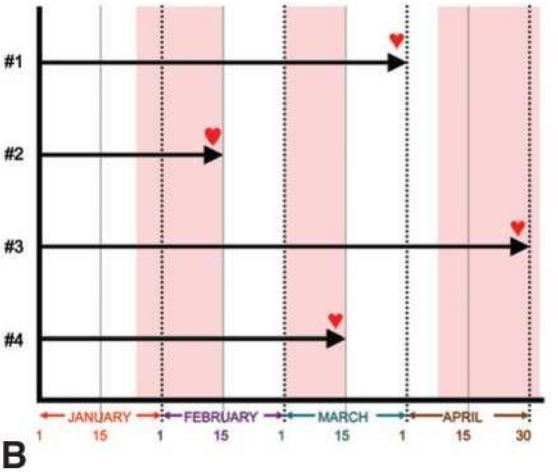
Pentru fiecare persoană cu un IM din acest studiu, o perioadă „la risc" (numită și „perioadă de pericol") a fost definită ca fiind cele 2 săptămâni imediat anterioare evenimentului. Aceste perioade de risc sunt indicate prin paranteze roșii în Smochin. 7,16C . Dacă o expunere are un efect pe termen scurt asupra riscului de infarct miocardic, ne-am aștepta ca expunerea să fi avut loc în acea perioadă de risc de 2 săptămâni. Elementul critic, totuși, într-un proiect de încrucișare a cazurilor este că, pentru fiecare subiect din studiu, comparăm nivelul de expunere în acea perioadă de risc cu o perioadă de control (numită și „perioadă de referință") care este puțin probabil să fie relevantă pentru apariția evenimentului (IM), deoarece este prea îndepărtat în timp de apariție. În acest exemplu, perioada de control selectată pentru fiecare subiect este o perioadă de 2 săptămâni care începe cu 1 lună înainte de perioada de risc, iar aceste perioade de control sunt indicate prin paranteze albastre în Fig. 7.16D . Astfel, așa cum arată săgețile galbene din Fig. 7.16E , pentru fiecare subiect, comparăm nivelul de poluare a aerului în perioada de risc cu nivelul de poluare a aerului în perioada de control. Pentru a demonstra o asociere a IM cu poluarea aerului, ne-am aștepta să vedem o expunere mai mare la niveluri ridicate de poluare a aerului în perioada de risc decât în perioada de control.

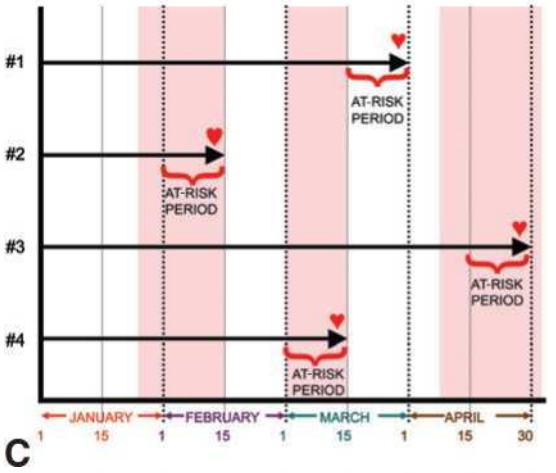
În acest exemplu, vedem că pentru subiectul 1 atât perioada de risc, cât și perioada de control au fost în perioade de poluare scăzută. Pentru subiecții 2 și 3, perioadele de risc au fost în perioade de poluare ridicată, iar perioadele de control în perioade de poluare scăzută. Pentru subiectul 4, atât perioada de risc, cât și perioada de

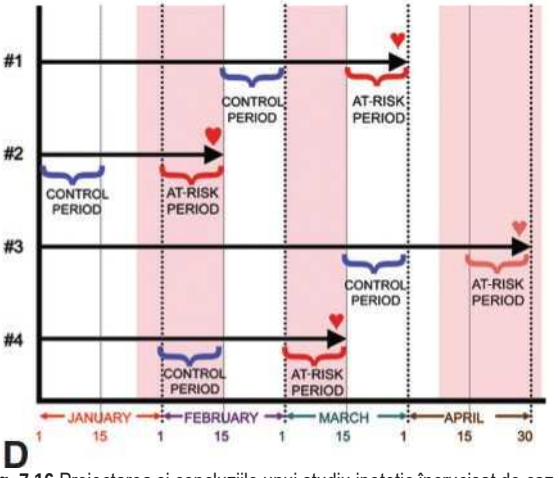
control au fost în perioade de poluare ridicată.

Astfel, în proiectarea de tip crossover, fiecare subiect servește drept control propriu. În acest sens, designul case-crossover este similar cu crossover-ul planificat









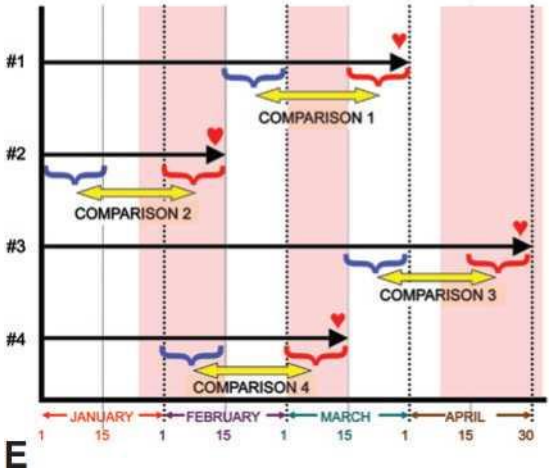


Fig. 7.16 Proiectarea și concluziile unui studiu ipotetic încrucișat de caz de 4 luni privind poluarea aerului și infarctul miocardic (IM; vezi discuția din textul despre pagina 172). (A) Timpurile de dezvoltare a cazurilor de IM. (B) Perioade de poluare ridicată a aerului (indicate prin *benzile colorate).* (C) Definirea perioadelor de risc *(paranteze roșii)*. (D) Definirea perioadelor de control *(paranteze albastre).* (E) Comparații ale nivelurilor de poluare a aerului în perioadele de risc și în perioadele de control pentru fiecare caz de IM în studiu *(săgeți galbene)*.

TABELUL 7.11 Găsește-ți drumul în jungla terminologică

Case-control study		Studiu retrospectiv
Cohort study	Longitudinal study	Studiu prospectiv
Prospective cohort study	Concurrent cohort study	Studiu prospectiv concomitent
Retrospective cohort study	Historical cohort study	Studiu prospectiv non-concurent
Randomized trial		Studiu experimental
Cross-sectional study		Sondaj de prevalență

design prezentat în Capitolul 10 . În acest tip de proiectare, nu ne preocupă alte diferențe între caracteristicile cazurilor și cele ale unui grup separat de controale. Acest design elimină, de asemenea, costul suplimentar care ar fi asociat cu identificarea și intervievarea unei populații de control separate.

Oricât de atractiv este acest design, rămân întrebări fără răspuns. De exemplu, designul cu încrucișare de caz poate fi folosit pentru a studia persoanele cu infarct miocardic în ceea ce privește dacă a existat un episod de durere sau furie severă în perioada imediat premergătoare atacului. În cadrul acestui studiu, frecvența unor astfel de evenimente încărcate emoțional în acel interval de timp ar fi comparată, de exemplu, cu frecvența unor astfel de evenimente într-o perioadă cu o lună mai devreme, care nu a fost asociată cu niciun eveniment advers de sănătate. Informațiile despre astfel de evenimente din ambele perioade sunt adesea obținute prin intervievarea subiectului. Se pune, totuși, întrebarea dacă ar putea exista prejudecăți de reamintire, în sensul că o persoană își poate aminti un episod încărcat emoțional care a avut loc cu puțin timp înainte de un eveniment coronarian, în timp ce un episod comparabil cu o lună mai devreme, în absența oricărui eveniment advers de sănătate, poate rămâne uitat. Astfel, distorsiunea de reamintire poate fi o problemă nu numai atunci când comparăm cazuri și controale, așa cum sa discutat mai devreme în acest capitol, ci și atunci când comparăm același individ în două perioade de timp diferite. O discuție suplimentară despre încrucișarea cazurilor este oferită de Maclure și Mittleman. [26]

Concluzie

Am trecut acum în revistă cele mai elementare modele de observație ale studiilor utilizate în investigațiile epidemiologice și cercetarea clinică. Din păcate, în literatură sunt folosiți o varietate de termeni diferiți pentru a descrie diferite modele de studiu și este important să fiți familiarizați cu aceștia. Tabelul 7.11 este conceput pentru a vă ajuta să vă ghidați prin terminologia adesea confuză. Următorul design al studiului este „studiul de cohortă”, care este prezentat în Capitolul 8 și se bazează pe ceea ce am învățat despre modelele inițiale ale studiilor observaționale prezentate în acest capitol. Continuăm apoi cu două capitole despre studiile randomizate, care nu sunt studii „strict” observaționale. În studiile observaționale, investigatorul urmărește doar pe cei care sunt bolnavi sau nu, sau expuși și nu expuși. În designul studiului de studiu randomizat, investigatorul utilizează un program de alocare aleatorie pentru a determina participanții care sunt expuși sau nu. Prin urmare, studiul randomizat este asemănător cu un experiment și este cunoscut și ca „studiu experimental”. Cu toate acestea, diferă de studiile observaționale doar prin faptul că expunerea este atribuită experimental (aleatoriu) de către investigatorul studiului.

Scopul tuturor acestor tipuri de studii este de a identifica asocieri între expuneri și boli. Dacă se găsesc astfel de asocieri, următorul pas este de a determina dacă asocierile sunt probabil să fie cauzale. Aceste subiecte, începând cu estimarea riscului și stabilirea dacă expunerea la un anumit factor este asociată cu un risc excesiv de boală, sunt abordate mai târziu.

REFERINȚE

1. Dick GW, Kitchen SF, Haddow AJ. Virusul Zika. I. Izolări și specificitate serologică. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1952;46: 509-520.
2. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Posibilă asociere între infecția cu virusul Zika și microcefalie—Brazilia, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:59-62.
3. Mlakar J, Korva M, Tul N, et al. Virusul Zika asociat cu microcefalie. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951-958.
4. Fleming-Dutra KE, Nelson JM, Fischer M, et al. Actualizare: linii directoare intermediare pentru furnizorii de servicii medicale care îngrijesc sugari și copii cu posibilă infecție cu virusul Zika—Statele Unite ale Americii, februarie 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65:182-187.

5. Messerli FH. Consumul de ciocolată, funcția cognitivă și laureații Nobel. *N Engl J Med*. 2012;367(16):1562-1564.
6. Austin DF, Karp S, Dworsky R, et al. Leucemie în exces la cohortele de copii născuți în urma epidemiei de gripă. *Am J Epidemiol*. 1975;101:77-83.
7. Rose KM, Suchindran CM, Foraker RE și colab. Diferențele de vecinătate în incidentul infarctului miocardic spitalizat în patru comunități din SUA: studiul de supraveghere ARIC. *Ann Epidemiol*. 2009;19(12):867-874.
8. Deelder AM, Miller RL, de Jonge N, et al. Detectarea antigenului schistozomal la mumii. *Lancet*. 1990;335:724-725.
9. El-Sayed NM, Gomatos PJ, et al. Sondaj de seroprevalență a lucrătorilor din turismul egipteni pentru infecțiile cu virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, HIV și *Treponema pallidium* : asocierea infecțiilor cu virusul hepatitei C cu regiuni specifice din Egipt. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:179-184.
10. Frank C, Mohamed MK, Strickland GT și colab. Rolul terapiei antischistozomale parenterale în răspândirea virusului hepatitei C în Egipt. *Lancet* . 2000;355(9207):887-891.
11. Wynder EL, Stellman SD. Grupul de control „supraexpus". *Am J Epidemiol* . 1992;135:459-461.
12. Farag YM, Guallar E, Zhao D și colab. Deficiența de vitamina D este asociată în mod independent cu o prevalență mai mare a disfuncției erectile: Sondajul Național de Sănătate și Nutriție (NHANES) 2001-2004. *Ateroscleroza* . 2016;252: 61-67.
13. Murphy D, McCulloch CE, Lin F, et al. Tendințe în prevalența bolii cronice de rinichi în Statele Unite. *Ann Intern Med* . 2016;165(7):473-481.
14. Jain RB. Modele de regresie pentru a prezice greutatea corectată, înălțimea și prevalența obezității din datele auto-raportate: date din BRFSS 1999-2007. *Int J Obes (Londra)* . 2010;34(11):1655-1664.
15. Barry M. *„Autobiografie". Fundația Nobel;* 2005. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/marshall-bio.html . Accesat 25 iulie 2017.
16. Hill AB. Mediul și boala: asociere sau cauzalitate? *Proc R Soc Med* . 1965;58:295-300.
17. Pearl R. Cancer și tuberculoză. *Am J Hyg* . 1929;9:97-159.
18. Carlson HA, Bell ET. Studiu statistic al apariției cancerului și tuberculozei în 11.195 de examinări post-mortem. *J Cancer Res* . 1929;13:126-135.
19. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D și colab. Cafeaua și cancerul pancreasului. *N Engl J Med*. 1981;304:630-633.
20. Hsieh CC, MacMahon B, Yen S, și colab. Cafeaua și cancerul pancreatic (capitolul 2) [scrisoare]. *N Engl J Med*. 1986;315:587-589.
21. Lilienfeld AM, Graham S. Validitatea determinării statutului circumciziei prin chestionar în raport cu studiile epidemiologice ale cancerului de col uterin. *J Natl Cancer Inst* . 1958;21:713-720.
22. Gold EB, Gordis L, Tonascia J, et al. Factori de risc pentru tumorile cerebrale la copii. *Am J Epidemiol* . 1979;109:309-319.
23. Filion KB, Azoulay L, Platt RW și colab. Un studiu observațional multicentric al medicamentelor pe bază de incretină și al insuficienței cardiace. *N Engl J Med* . 2016;374:1145.
24. Su FC, Goutman SA, Chernyak S, et al. Asocierea toxinelor de mediu cu scleroza laterală amiotrofică. *JAMA Neurol* . 2016;73:803.
25. Cao-Lormeau VM, Blake A, Mons S, et al. Focar de sindrom Guillain-Barre asociat cu infecția cu virusul Zika în Polinezia Franceză: un studiu caz-control. *Lancet* . 1531;397:2016.
26. Maclure M, Mitttleman MA. Ar trebui să folosim un design cu încrucișare a carcasei? *Annu Rev Sănătate Publică* . 2000;21:193-221.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 7

T | *Un studiu caz-control se caracterizează prin toate următoarele,* cu excepția:

a. Este relativ ieftin în comparație cu majoritatea celorlalte modele de studii epidemiologice
b. Pacienții cu boala (cazurile) sunt comparativ cu persoanele fără boală (martori)
c. Incidence rates may be computed directly
d. Assessment of past exposure may be biased
e. Definition of cases may be difficult

Locuitorii din trei sate cu trei tipuri diferite de alimentare cu apă au fost rugați să participe la un sondaj pentru a identifica purtătorii de holeră. Deoarece mai multe decese cauzate de holeră au avut loc recent, aproape toți cei prezenți la momentul în cauză au fost examinați. A fost calculată și comparată proporția locuitorilor din fiecare sat care erau transportatori. Care este clasificarea adecvată pentru acest studiu?

Cross-sectional study
Case-control study
Prospective cohort study

a .
b .
c .

d. Retrospective cohort study
e. Experimental study

A *Care dintre următoarele este un studiu caz-control?*

a. Studiul tendințelor anterioare ale mortalității sau morbidității pentru a permite estimări ale apariției bolii în viitor
b. Analiza cercetărilor anterioare în diferite locuri și în diferite circumstanțe pentru a permite stabilirea de ipoteze bazate

pe cunoaşterea cumulativă a tuturor factorilor cunoscuţi

c. Obţinerea anamnezelor şi a altor informaţii dintr-un grup de cazuri cunoscute şi dintr-un grup de comparaţie pentru a determina frecvenţa relativă a unei caracteristici sau a expunerii în studiu

d. Studiu al incidenţei cancerului la bărbaţii care s-au lăsat de fumat

e. Atât *a cât* şi *c*

Într-un studiu început în 1965, un grup de 3.000 de adulţi din Baltimore au fost întrebaţi despre consumul de alcool. În acest grup a fost studiată apariţia cazurilor de cancer între 1981 şi 1995. Acesta este un exemplu de:

a. Un studiu transversal
b. Un studiu de cohortă prospectiv
c. Un studiu de cohortă retrospectiv
d. Un studiu clinic
e. Un studiu caz-control

Într-un mic studiu pilot, 12 femei cu cancer endometrial (cancer al uterului) şi 12 femei fără boală aparentă au fost contactate şi au fost întrebate dacă au folosit vreodată estrogen. Fiecare femeie cu cancer a fost comparată după vârstă, rasă, greutate şi paritate cu o femeie fără boală. Ce fel de design de studiu este acesta?

a. Studiu de cohortă prospectiv
b. Studiu de cohortă retrospectiv
c. Studiu caz-control
d. Studiu transversal
e. Studiu experimental

Înregistrările de examinare fizică ale întregii clase de boboci din anul 1935 la Universitatea din Minnesota au fost examinate în 1977 pentru a vedea dacă înălţimea şi greutatea lor înregistrate la momentul admiterii la universitate erau legate de dezvoltarea bolii coronariene (CHD) până în 1986. Acesta este un exemplu de:

a. A cross-sectional study
b. A case-control study
c. A prospective cohort study
d. A retrospective cohort study
e. An experimental study

7 *Într-un studiu caz-control, care dintre următoarele este adevărată?*

a. Proporţia cazurilor cu expunere este comparată cu proporţia controalelor cu expunerea
b. Ratele de îmbolnăvire sunt comparate pentru persoanele cu factorul de interes şi pentru persoanele fără factorul de interes
c. Investigatorul poate alege să aibă mai multe grupuri de comparaţie
d. Prejudecăţile de reamintire este o problemă potenţială
e. *a, c* şi *d*

În care dintre următoarele tipuri de proiecte de studiu un subiect serveşte drept control propriu?

a. Studiu de cohortă prospectiv
b. Studiu retrospectiv de cohortă
c. Studiu de caz-cohortă
d. Case-crossover study
e. Case-control study

9 *Eşecul ecologic se referă la:*

a. Evaluarea expunerii în grupuri mari, mai degrabă decât în multe grupuri mici
b. Evaluarea rezultatelor în grupuri mari, mai degrabă decât în multe grupuri mici
c. Atribuirea caracteristicilor unui grup fiecărui individ din acel grup
d. Examinând corelaţiile dintre expunere şi rezultate, mai degrabă decât tendinţele de timp
e. Eşecul examinării relaţiilor temporale dintre expuneri şi rezultate

10 *Un cercetător dorește să investigheze dacă consumul de ceai (evaluat de un biomarker pentru metabolismul ceaiului) crește riscul de CHD. El folosește un studiu caz-control pentru a răspunde la această întrebare. CHD este rară la persoanele mai tinere. Care sunt două grupuri cel mai bine să te înscrii și să compari în acest scop?*

a. Grupul de cazuri de CHD și un grup de cei care nu au CHD s-au potrivit individual cu cazurile pentru biomarkerul metabolismului ceaiului
b. Grupul de cazuri de CHD și un grup de cei care nu au frecvența CHD s-au potrivit cu cazurile pentru biomarkerul metabolismului ceaiului
c. Grupul de cazuri de CHD și un grup de cei care nu dezvoltă CHD, s-au potrivit pentru vârstă
d. Un eșantion aleatoriu dintre cei care beau ceai și un eșantion aleatoriu dintre cei care nu beau ceai, potrivite în funcție de vârstă
e. Un eșantion aleatoriu dintre cei care beau ceai și un eșantion aleatoriu din cei care nu beau ceai, fără egal pentru vârstă

11 *Which of the following is a true conclusion concerning matching?*

a. Odată ce am corelat controalele cu cazurile în funcție de o anumită caracteristică, putem studia acea caracteristică numai atunci când prevalența bolii este scăzută.
b. Dacă se încearcă potrivirea cu prea multe caracteristici, se poate dovedi dificil sau imposibil să se ajusteze pentru toate caracteristicile în timpul analizei datelor
c. Potrivirea multor variabile poate face dificilă găsirea unui control adecvat
d. Potrivirea individuală diferă de potrivirea frecvenței deoarece martorii sunt selectați din spitale și nu din populația generală
e. Nici una dintre cele de mai sus

Chapter 8

Studii de cohortă

Obiectivele de învățare

- Pentru a descrie proiectele de studii de cohortă și opțiuni pentru efectuarea de studii longitudinale.
- Pentru a ilustra designul studiului de cohortă cu două exemple istorice importante.
- Pentru a discuta unele posibile părtiniri în studiile de cohortă.

În acest capitol și în următoarele capitole din Secțiunea II, ne întoarcem la utilizările epidemiologiei pentru a elucida relațiile etiologice sau cauzale. Cei doi pași care stau la baza designului studiului sunt discutați în acest capitol și în capitolele privind studiile clinice. Fig. 8.1 reprezintă schematic acești doi pași conceptuali:

1. În primul rând, determinăm dacă există o *asociere* între un factor sau o caracteristică și dezvoltarea - unei boli. Acest lucru poate fi realizat prin studierea caracteristicilor grupurilor, studierea caracteristicilor indivizilor sau ambele.
2. În al doilea rând, derivăm inferențe adecvate cu privire la o posibilă relație *cauzală* din modelele de asociere care au fost găsite.

Anterior, am descris modelele de studiu utilizate pentru pasul 1. În acest capitol sunt discutate studiile de cohortă; studiile controlate randomizate (experimentele) sunt prezentate în Capitolele 10 și 11 . Studiile de cohortă, împreună cu studiile ecologice, transversale și de caz-control, spre deosebire de studiile controlate randomizate, sunt denumite colectiv studii *observaționale* . Adică, nu este implicată nicio manipulare experimentală; investigăm expunerile în rândul participanților la studiu (la un moment dat în timp sau de-a lungul timpului) și le observăm rezultatele fie în același moment în timp, fie cândva mai târziu.

Proiectarea unui studiu de cohortă

Într-un studiu de cohortă, investigatorul selectează un grup de indivizi expuși și un grup de indivizi neexpuși și urmărește ambele grupuri în timp pentru a compara incidența bolii (sau rata decesului din cauza bolii) în cele două grupuri (Fig. 8.2). Designul poate include mai mult de două grupuri (cum ar fi fără expunere, expunere scăzută și niveluri ridicate de expunere), deși doar două grupuri sunt prezentate aici în scopuri diagrame.

Dacă există o asociere pozitivă între expunere și boală, ne-am aștepta ca proporția grupului expus la care se dezvoltă boala (incidența în grupul expus) să fie mai mare decât proporția grupului neexpus la care se dezvoltă boala (incidența în grupul neexpus).

Calculele implicate sunt prezentate în Tabelul 8.1 . Începem cu un grup expus și un grup neexpus. Dintre persoanele ($a + b$) expuse, boala se dezvoltă în a dar nu în b . Astfel incidența bolii în rândul celor expuși este de . În mod similar,

$$a + b$$

la ($c + d$) persoanele neexpuse din studiu, boala se dezvoltă în c dar nu și în d . Astfel, incidența bolii în rândul celor neexpuși este - ^{c} .

$$c + d$$

Utilizarea acestor calcule este văzută într-un exemplu ipotetic al unui studiu de cohortă prezentat în tabel 8.2 . În acest studiu de cohortă, asocierea fumatului cu boala coronariană (CHD) este investigată prin selectarea pentru studiu a unui grup de 3.000 de fumători (expuși) și a unui grup de 5.000 de nefumători (neexprimați), toți care nu suferă de boli de inimă la momentul inițial. Ambele grupuri sunt urmărite pentru dezvoltarea CHD și se compară *incidența* CHD în ambele grupuri. CHD se dezvoltă la 84 dintre fumători și la 87 dintre nefumători. Rezultatul este o incidență a CHD de 28,0/1000 la fumători și 17,4/1000 la nefumători.

Rețineți că, deoarece identificăm *noi cazuri* (incidente) de boală pe măsură ce apar, putem determina

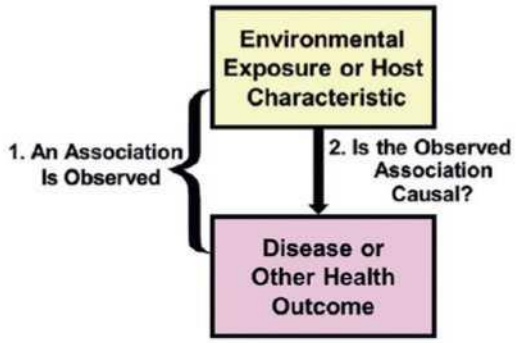

Environmental Exposure or Host Characteristic
1. An Association Is Observed
2. Is the Observed Association Causal?
Disease or Other Health Outcome

Fig. 8.1 If we observe an association between an exposure and a disease or another outcome *(1)*, the question is: Is the association causal *(2)*?

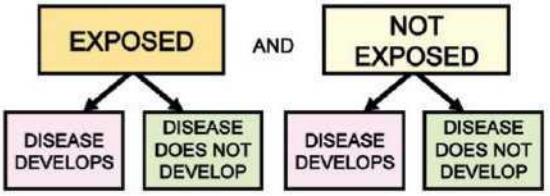


Fig. 8.2 Design of a cohort study.

TABLE 8.1 Design of a Cohort Study

First Select	Exposed	a	b	$a+b$	$\frac{a}{a+b}$
	Not exposed	c	d	$c+d$	$\frac{a}{a+b}$

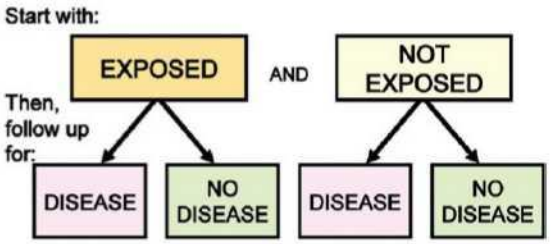


Fig. 8.3 Design of a cohort study beginning with exposed and unexposed groups.

TABLE 8.2 Results of a Hypothetical Cohort Study of Smoking and Coronary Heart Disease (CHD)

		THEN FOLLOW TO SEE WHETHER			
		CHD Develops	CHD Does Not Develop	Totals	Incidence per 1,000 per Year
First Select	Smoke cigarettes	84	2,916	3,000	28.0
	Do not smoke cigarettes	87	4,913	5,000	17.4

dacă există o relație temporală între expunere și boală (adică dacă expunerea a precedat debutul bolii). În mod clar, o astfel de relație temporală trebuie stabilită dacă vrem să considerăm expunerea o posibilă cauză a bolii în cauză.

Selectarea populațiilor de studiu

Caracteristica esențială în proiectarea studiilor de cohortă este compararea rezultatelor dintr-un grup expus și dintr-un grup neexpus (sau un grup cu o anumită caracteristică și un grup fără această caracteristică, cum ar fi participanții mai în vârstă sau mai tineri). Există două modalități de bază de a genera astfel de grupuri:

1. Putem crea o populație de studiu selectând grupuri pentru includerea în studiu pe baza faptului că acestea au fost sau nu expuse (de exemplu, cohorte expuse profesional în comparație cu rezidenții comunitari de vârstă similară care nu lucrează în acele ocupații) (Fig. 8.3).
2. Putem selecta o populație definită înainte ca oricare dintre membrii săi să fie expuși sau înainte ca expunerile lor să fie identificate. Am putea selecta o populație pe baza unui factor care nu are legătură cu expunerea (cum ar fi comunitatea de reședință) (Fig. 8.4) și să facem anamneză sau să efectuăm sânge.

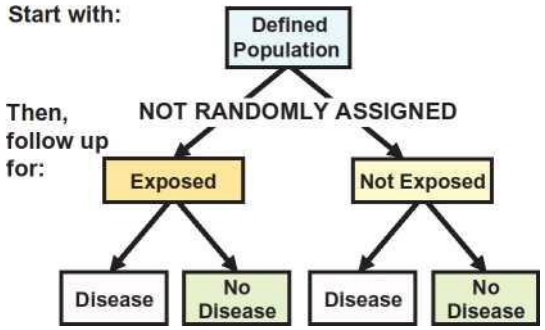


Fig. 8.4 Design of a cohort study beginning with a defined population.

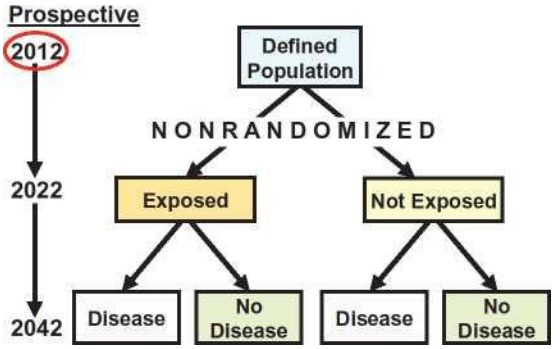


Fig. 8.5 Time frame for a hypothetical prospective cohort study begun in 2012.

teste sau alte teste asupra întregii populații. Folosind rezultatele anamnezelor sau ale testelor, se poate separa populația în grupuri *expuse* și *neexpuse* (sau cei care au și cei care nu au anumite caracteristici biologice), așa cum sa făcut în Studiul Framingham, descris mai târziu în acest capitol.

Studiile de cohortă, în care așteptăm ca un rezultat să se dezvolte într-o populație, necesită adesea o perioadă lungă de urmărire, care durează până când au avut loc suficiente evenimente (rezultate). Atunci când se utilizează a doua abordare – în care o populație este identificată pentru studiu pe baza unei caracteristici care nu are legătură cu expunerea în cauză – expunerea de interes poate să nu aibă loc o perioadă de timp, chiar și mulți ani după ce populația a fost definită. În consecință, durata de urmărire necesară este și mai mare cu a doua abordare decât cu prima. Rețineți că, cu oricare dintre abordări, designul studiului de cohortă este în esență același: *comparăm persoane expuse și neexpuse.* Această comparație este semnul distinctiv al designului cohortei.

Tipuri de studii de cohortă

O problemă majoră cu designul cohortei tocmai descris este că populația de studiu trebuie adesea urmărită pe o perioadă lungă pentru a determina dacă se dezvoltă rezultatul de interes. Luați în considerare ca exemplu un studiu ipotetic al relației dintre fumat și cancerul pulmonar. Identificăm o populație de elevi de școală elementară și îi urmărim; 10 ani mai târziu, când sunt adolescenți, îi identificăm pe cei care fumează și pe cei care nu. Urmărim apoi ambele grupuri – fumători și nefumători – pentru a vedea cine dezvoltă cancer pulmonar și cine nu. Să spunem că ne începem studiul în 2012 (Fig. 8.5). Să presupunem că mulți copii care vor deveni fumători vor face acest lucru în decurs de 10 ani. Starea de expunere (fumător sau nefumător) va fi, prin urmare, constatată 10 ani mai târziu, în anul 2022. În sensul acestui exemplu, să presupunem că perioada medie de latentă de la începutul fumatului până la dezvoltarea bolii pulmonare este de 20 de ani. Prin urmare, dezvoltarea cancerului pulmonar va fi, în medie, constatată 20 de ani mai târziu, în 2042.

Acest tip de design de studiu se numește *studiu de cohortă prospectiv* (numit și de unii un studiu de cohortă sau longitudinal *concomitent*). Este *concurentă* (se întâmplă sau se face în același timp) deoarece investigatorul identifică populația inițială la începutul studiului și, de fapt, urmărește subiecții concomitent în timpul calendaristic până la punctul în care boala se dezvoltă sau nu se dezvoltă.

Care este problema cu această abordare? Dificultatea - este că, așa cum tocmai am descris, studiul va dura cel puțin 30 de ani pentru a se finaliza. Pot apărea mai multe probleme. Dacă cineva este suficient de norocos pentru a obține o bursă de cercetare, o astfel de finanțare este în general limitată la maximum 5 ani. În plus, cu un studiu de această lungime, există riscul ca subiecții studiului să supraviețuiască investigatorului sau cel puțin ca investigatorul să nu supraviețuiască până la sfârșitul studiului. Având în vedere aceste probleme, studiul de cohortă prospectiv se dovedește adesea neatractiv pentru anchetatorii care se gândesc la o nouă întrebare de cercetare.

Înseamnă aceste probleme că proiectarea cohortei nu este practică? Există vreo modalitate de a scurta perioada de timp necesară pentru a efectua un studiu de cohortă? Să luăm în considerare o abordare alternativă folosind proiectarea cohortei (Fig. 8.6). Să presupunem că ne începem din nou studiul în 2012, dar acum aflăm că o listă veche de elevi de şcoală elementară din 1982 este disponibilă în comunitatea noastră şi că aceştia au fost chestionaţi în liceu cu privire la obiceiurile lor de fumat în 1992. Folosind aceste resurse de date în 2012, putem începe să stabilim cine din această populaţie a dezvoltat cancer pulmonar şi cine nu. Acesta se numeşte studiu *de cohortă retrospectiv* sau *studiu de cohortă istoric* (numit şi *studiu prospectiv neconcurent).* Cu toate acestea, reţineţi că designul studiului nu diferă de cel al designului cohortei prospective - încă comparăm grupuri expuse şi neexpuse. Ceea ce am făcut în proiectarea retrospectivă a cohortei este să folosim date istorice, astfel încât să putem telescopiza (reduce) cadrul de timp calendaristic pentru studiu şi să obţinem rezultatele noastre mai devreme. Nu mai este un design prospectiv, deoarece începem studiul cu o populaţie preexistentă pentru a reduce durata studiului. Totuşi, aşa cum se arată în Fig. 8.7 , *modelele atât pentru studiul de cohortă prospectiv, cât şi pentru studiul de cohortă retrospectiv* sau *istoric sunt identice: comparăm populaţiile expuse şi neexpuse.* Singura diferenţă dintre ele este ora calendaristică. Într-un *proiect de cohortă prospectiv* , expunerea şi neexpunerea sunt stabilite aşa cum apar în timpul studiului; grupurile sunt apoi urmărite timp de câţiva ani în viitor şi incidenţa este măsurată. Într-un *proiect retrospectiv de cohortă* , expunerea este determinată din înregistrările anterioare, iar rezultatul (dezvoltarea sau lipsa dezvoltării bolii) este determinat atunci când studiul este început.

De asemenea, este posibil să se efectueze un studiu care este o combinaţie de modele de cohortă prospective şi cohorte retrospective. Cu această abordare, expunerea este determinată din înregistrările obiective din trecut (ca într-un studiu de cohortă istoric) şi urmărirea şi măsurarea rezultatului continuă în viitor.

Exemple de studii de cohortă

EXEMPLU 1: STUDIUL FRAMINGHAM

Unul dintre primele, cele mai importante şi cele mai cunoscute studii de cohortă este Studiul Framingham despre bolile cardiovasculare, care a fost început în 1948. [1] Framingham este un oraş din Massachusetts, la aproximativ 20 de mile vest de Boston. S-a crezut că caracteristicile populaţiei sale (doar mai puţin de 30.000 de rezidenţi) ar fi adecvate pentru un astfel de studiu şi ar facilita urmărirea participanţilor, deoarece migraţia în afara a fost considerată a fi scăzută (adică, populaţia era stabilă).

Rezidenţii erau consideraţi eligibili dacă aveau între 30 şi 62 de ani la iniţierea studiului. Motivul pentru utilizarea acestui interval de vârstă a fost că, în general, este puţin probabil ca persoanele cu vârsta sub 30 de ani să manifeste efectele cardiovasculare studiate în perioada de urmărire propusă de 20 de ani. Multe persoane în vârstă de peste 62 de ani ar fi deja stabilită boala coronariană şi, prin urmare, nu ar fi plin de satisfacţie să studiezi persoanele din această grupă de vârstă pentru identificarea incidenţei bolii coronariene.

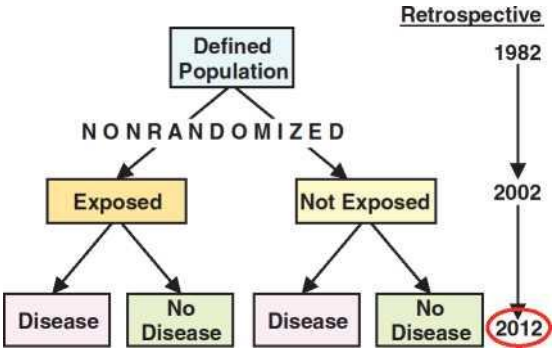


Fig. 8.6 Time frame for a hypothetical retrospective cohort study begun in 2012.

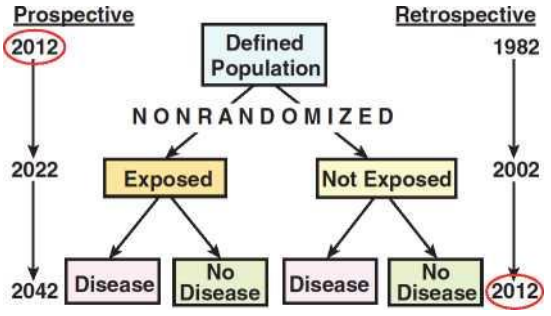


Fig. 8.7 Time frames for a hypothetical prospective cohort study and a hypothetical retrospective cohort study begun in 2012.

Anchetatorii au căutat un eşantion de 5.000. Tabelul 8.3 arată cum a fost obţinută populaţia finală de studiu. Acesta era format din 5.127 de bărbaţi şi femei care aveau între 30 şi 62 de ani la momentul intrării în studiu şi nu aveau boli cardiovasculare la acel moment. În acest studiu, au fost definite multe „expuneri" sugerate, inclusiv vârsta şi sexul, fumatul, greutatea, tensiunea arterială, nivelurile de colesterol, activitatea fizică şi alţi factori.

Noi evenimente coronariene (incidenţa) au fost identificate prin examinarea populaţiei de studiu la fiecare 2 ani şi prin supravegherea zilnică a spitalizărilor la singurul spital din Framingham.

Studiul a fost conceput pentru a testa următoarele ipoteze:

- Incidenţa bolii coronariene creşte odată cu vârsta. Apare mai devreme şi mai frecvent la bărbaţi.
- Persoanele cu hipertensiune arterială dezvoltă CHD într-un ritm mai mare decât cei care sunt normotensivi.
- Nivelul crescut de colesterol din sânge este asociat cu un risc crescut de CHD.
- Fumatul de tutun şi consumul obişnuit de alcool sunt asociate cu o incidenţă crescută a CHD.
- Creşterea activităţii fizice este asociată cu o scădere a dezvoltării CHD.
- O creştere a greutăţii corporale predispune o persoană la dezvoltarea CHD.
- O rată crescută de dezvoltare a CHD apare la pacienţii cu diabet zaharat.

TABELUL 8.3 Derivarea populaţiei de studiu Framingham

	Nr. de bărbaţi	Numărul de femei	Total
Eşantion aleatoriu	3.074	3.433	6.507
Respondenţii	2.024	2.445	4.469
Voluntari	312	428	740
Respondenţii fără CHD	1.975	2.418	4.393
Voluntari fără CHD	307	427	734
Total fără CHD: The Studiul Framingham Grup	2.282	2.845	5.127

CHD, Boala coronariană.

De la Dawber TR, Kannel WB, Lyell LP. O abordare a studiilor longitudinale într-o comunitate: Studiul Framingham. *Ann NY Acad Sci.* 1993;107:539-556.

Când examinăm această listă în zilele noastre, ne-am putea întreba de ce relaţii atât de evidente şi binecunoscute ar fi trebuit să fie examinate într-un studiu atât de amplu. Ar trebui să se ţină cont de pericolul acestei abordări „retrospective"; În primul rând, *datorită* studiului Framingham, un studiu de cohortă clasic, care a adus contribuţii fundamentale la înţelegerea noastră a epidemiologiei bolilor cardiovasculare, aceste relaţii sunt în prezent bine cunoscute.

Acest studiu a folosit a doua metodă descrisă mai devreme în capitol pentru selectarea unei populaţii de studiu pentru un studiu de cohortă: O populaţie definită a fost selectată pe baza locaţiei de reşedinţă sau a altor factori care nu au legătură cu expunerea (expunerea) în cauză. Populaţia a fost apoi observată de-a lungul timpului pentru a determina ce indivizi au dezvoltat sau au avut deja „expunerea (expunerea)" de interes şi, mai târziu, pentru a determina ce participanţi la studiu au dezvoltat rezultatul (rezultatele) cardiovasculare de interes. Această abordare a oferit un avantaj important: a permis anchetatorilor să studieze „expuneri" multiple, cum ar fi hipertensiunea arterială, fumatul, obezitatea, nivelurile de colesterol şi alţi factori, precum şi interacţiunile complexe dintre expuneri, prin utilizarea tehnicilor multivariabile. Astfel, deşi un studiu de cohortă care începe cu un grup expus şi un grup neexpus se concentrează adesea pe o singură expunere specifică, un studiu de cohortă care începe cu o populaţie definită poate explora rolurile multor expuneri la măsura (măsurile) rezultatului studiului.

EXEMPLUL 2: INCIDENTA CANCERULUI DE SAN SI DEFICIENTA DE PROGESTERON

S-a recunoscut de mult timp că cancerul de sân este mai frecvent la femeile care sunt mai în vârstă la momentul primei sarcini. O întrebare dificilă este ridicată de această observaţie: relaţia dintre vârsta târzie la prima sarcină şi riscul crescut de cancer de sân este legată de constatarea că prima sarcină precoce protejează împotriva cancerului de sân (şi, prin urmare, o astfel de protecţie lipseşte la femeile care au o sarcină ulterioară sau nu au sarcină) sau sunt atât o primă sarcină întârziată, cât şi un risc crescut de cancer de sân, rezultatul unei anormalităţi hormonale sub factorul al treilea?

Este dificil să distingem aceste două interpretări. Cu toate acestea, în 1978, Linda Cowan şi colegii de muncă [2] a efectuat un studiu menit să determine care dintre aceste două explicaţii era probabil să fie cea corectă (Fig. 8.8). Cercetătorii au identificat o populaţie de femei care

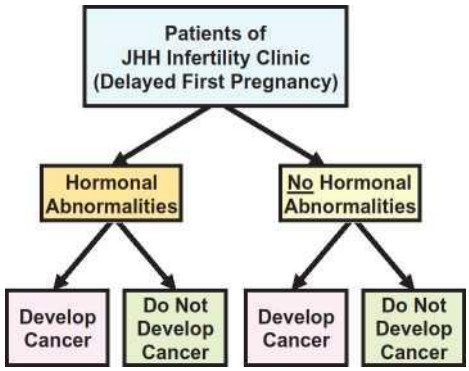


Fig. 8.8 Proiectarea studiului de cohortă retrospectiv al lui Cowan asupra cancerului de sân. *JHH*, Spitalul Johns Hopkins. (Date de la Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, Jones GS. Incidența cancerului de sân la femeile cu deficiență de progesteron. *Am J Epidemiol.* 1981;114:209-217.)

au fost paciente la Clinica de infertilitate a Spitalului Johns Hopkins din Baltimore, Maryland, din 1945 până în 1965. Deoarece erau pacienți la această clinică, subiecții, prin definiție, toți au avut o vârstă târzie la prima sarcină. Prin urmare, cercetătorii au reușit să separe femeile cu o anomalie hormonală subiacentă, inclusiv deficit de progesteron (expuse), de cele fără o astfel de anomalie hormonală (neexpuse) care au avut o altă cauză de infertilitate, cum ar fi o problemă cu permeabilitatea tubară sau numărul scăzut de spermatozoizi al soțului. Ambele grupuri de femei au fost apoi urmărite pentru dezvoltarea ulterioară a cancerului de sân.

Cum ar putea rezultatele acestui studiu să clarifice relația dintre vârsta târzie la prima sarcină și riscul crescut de cancer de sân? Dacă explicația asocierii vârstei târzii la prima sarcină și riscul crescut de cancer de sân este că o primă sarcină precoce protejează împotriva cancerului de sân, nu ne-am aștepta la nicio diferență în incidența cancerului de sân între femeile care au o anomalie hormonală și cele care nu au (și nici una dintre femei nu ar fi avut o primă sarcină precoce). Cu toate acestea, dacă explicația pentru riscul crescut de cancer de sân este că anormalitatea hormonală subiacentă predispune aceste femei la cancer de sân, ne-am aștepta să găsim o incidență mai mare a cancerului de sân la femeile cu anomalie hormonală decât la cele fără această anomalie.

Studiul a constatat că, atunci când dezvoltarea cancerului de sân a fost luată în considerare pentru întregul grup, incidența a fost de 1,8 ori mai mare la femeile cu anomalii hormonale decât la femeile fără astfel de anomalii, dar descoperirea nu a fost semnificativă statistic. Cu toate acestea, atunci când apariția cancerului de sân a fost împărțită în categorii de incidență premenopauză și postmenopauză, femeile cu anomalii hormonale au avut un risc de 5,4 ori mai mare de apariție a cancerului de sân în premenopauză (au dezvoltat cancer de sân mai devreme); nu a fost observată nicio diferență pentru apariția postmenopauză a cancerului de sân. Nu este clar dacă această lipsă de diferență în incidența cancerului de sân în postmenopauză reprezintă adevărata absență a unei diferențe sau dacă poate fi atribuită numărului mic de femei din această populație care ajunseseră la menopauză la momentul în care a fost efectuat studiul.

Ce tip de design de studiu este acesta? În mod clar, este un design de cohortă, deoarece compară persoane expuse și neexpuse. Mai mult, deoarece studiul a fost efectuat în 1978 și investigatorul a folosit o listă de pacienți care au fost consultați la Clinica de infertilitate din 1945 până în 1965, este un design de cohortă retrospectiv.

Studii de cohortă pentru investigarea sănătății și bolilor copilăriei

O utilizare deosebit de atrăgătoare a designului de cohortă este pentru studiile de cohortă pe termen lung despre sănătatea și boala copilăriei. În ultimii ani, a fost din ce în ce mai recunoscut faptul că experiențele și expunerile din timpul vieții fetale pot avea efecte de lungă durată, chiar și în viața adultă. Infecțiile în timpul sarcinii, precum și expunerea la toxine din mediu, anomalii hormonale sau utilizarea medicamentelor (fie medicamente luate în timpul sarcinii sau substanțe abuzate în timpul sarcinii), pot avea efecte potențial dăunătoare asupra fătului și copilului, iar acești agenți pot avea posibile efecte care durează chiar și în viața adultă. David Barker și colegii săi au concluzionat din studiile lor că boala cronică la adulți este programată biologic în viața intrauterină sau în copilăria timpurie [3] A fost subliniată importanța includerii unei abordări a cursului vieții în studiul epidemiologic al bolilor cronice de-a lungul vieții.

În acest capitol, am discutat două tipuri de studii de cohortă; ambele au aplicabilitate la studiul sănătății copilăriei. În primul tip de studiu de cohortă, începem cu grupuri expuse și neexpuse. De exemplu, studiile ulterioare ale fetușilor expuși la radiații de la bombele atomice din Hiroshima și Nagasaki în timpul celui de-al Doilea Război Mondial au furnizat multe informații despre cancer și alte probleme de sănătate rezultate din expunerea intrauterină la radiații. [4] Doza de expunere a fost calibrată

pentru supraviețuitori în funcție de cât de departe se afla femeia însărcinată de punctul de aruncare a bombei și de natura barierelor dintre acea persoană și punctul de lansare a bombei. Apoi, a fost posibil să se coreleze riscul de rezultat advers cu doza de radiații pe care a primit-o fiecare persoană. Un alt exemplu este cohorta de sarcini din timpul foametei olandeze din al Doilea Război Mondial. [5] Deoarece olandezii au păstrat înregistrări excelente, a fost posibil să se identifice cohortele care au fost expuse la foamete severă în momente diferite ale gestației și să le compare între ele și cu un grup neexpus.

După cum sa discutat mai devreme în acest capitol, în al doilea tip de studiu de cohortă, identificăm un grup înainte ca oricare dintre membrii săi să fie expuși sau înainte ca expunerea să fi fost identificată. De exemplu, bebelușii născuți într-o singură săptămână în 1946 în Marea Britanie au fost urmăriți în copilărie și mai târziu în viața adultă. Studiul Colabo rative Perinatal, început în Statele Unite în anii 1950, a fost un studiu de cohortă multicentric care a urmărit peste 58.000 de copii de la naștere până la vârsta de 7 ani. [6]

Deși cunoștințele potențiale care pot fi dobândite prin astfel de studii sunt foarte atractive, mai multe întrebări provocatoare apar atunci când sunt preconizate studii de cohortă atât de mari asupra copiilor și când este planificată o astfel de urmărire pe termen lung. Printre întrebări se numără următoarele:

1. În ce moment ar trebui identificați mai întâi indivizii din cohortă? Când o cohortă este inițiată la naștere și apoi urmată (Fig. 8.9), datele despre expunerile prenatale pot fi obținute numai retrospectiv prin interviu și din înregistrările relevante. Prin urmare, unele studii de cohortă au început în perioada prenatală, când sarcina este identificată pentru prima dată. Cu toate acestea, chiar și atunci când se face acest lucru, datele preconceptuale și periconceptuale care pot fi necesare pentru a răspunde la anumite întrebări pot fi obținute doar retroactiv. Prin urmare, o cohortă inițiată înainte de momentul concepției (Fig. 8.10) este de dorit pentru a răspunde la multe întrebări, deoarece permite colectarea concomitentă a

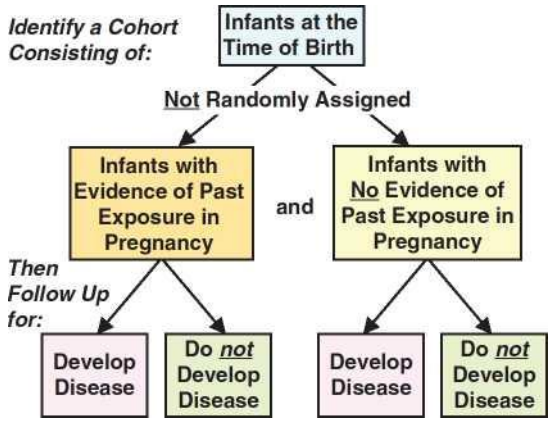

Identify a Cohort Consisting of:
Infants at the Time of Birth
Not Randomly Assigned
Infants with Evidence of Past Exposure in Pregnancy
and
Infants with No Evidence of Past Exposure in Pregnancy
Then Follow Up for:
Develop Disease
Do not Develop Disease
Develop Disease
Do not Develop Disease

Fig. 8.9 Proiectarea unui studiu de cohortă pentru a investiga efectele expunerilor în timpul sarcinii asupra bolii de-a lungul vieții: studiu începând de la naștere.

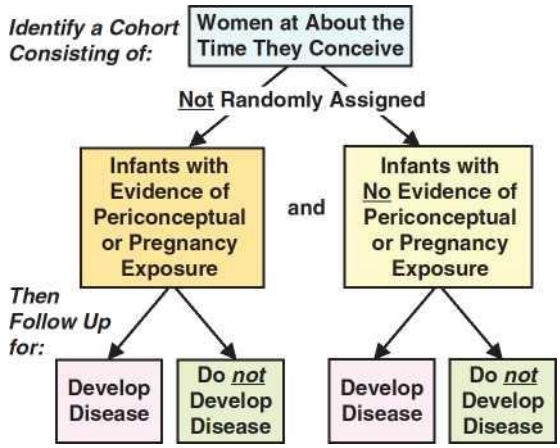

Identify a Cohort Consisting of:
Women at About the Time They Conceive
Not Randomly Assigned
Infants with Evidence of Periconceptual or Pregnancy Exposure
and
Infants with No Evidence of Periconceptual or Pregnancy Exposure
Then Follow Up for:
Develop Disease
Do not Develop Disease
Develop Disease
Do not Develop Disease

Fig. 8.10 Proiectarea unui studiu de cohortă pentru a investiga efectele expunerilor în timpul sarcinii asupra bolii de-a lungul vieții: studiu care începe aproximativ în momentul concepției.

date despre expuneri la momentul sau premergător concepției și apoi în perioadele prenatale și perinatale. Cu toate acestea, aceasta este în general o provocare dificilă din punct de vedere logistic și foarte costisitoare.

2. Ar trebui să fie extrasă cohorta dintr-un centru sau din câteva centre sau ar trebui să fie un eșantion național extras în încercarea de a face cohorta reprezentativă pentru o populație națională? Concluziile studiilor bazate pe cohortă vor fi generalizabile numai dacă cohorta este extrasă dintr-un eșantion național? National Children's Study (NCS) a fost un studiu planificat pe termen lung a 100.000 de copii și părinții lor din Statele Unite, care a fost conceput pentru a

investiga influenţele mediului asupra sănătăţii şi dezvoltării copiilor. Studiul pilot a fost iniţiat în 2009 şi doar 5.000 de copii au fost recrutaţi până în 2013 din 40 de centre din Statele Unite. Pe baza recomandărilor unui grup de experţi, directorul National Institutes of Health (NIH) a închis NCS în 2014. În 2016, NIH a lansat un studiu de 7 ani numit Environmental Influences on Child Health Outcomes (ECHO), înrolând cohortele existente de copii (şi părinţi, în unele cazuri), care vor continua apoi să fie urmărite prin colectarea datelor armonizate. „Cohorta sintetică" rezultată (sau o cohortă de cohorte) ar trebui să se dovedească mult mai eficientă decât cohorta propusă de NCS planificată.

3. Cât timp ar trebui urmărită o cohortă? Eaton a cerut ca o cohortă să fie înfiinţată în momentul concepţiei şi urmată în viaţa adultă sau până la moarte. [7] Această abordare ar ajuta la testarea ipotezei lui Barker cu privire la originile timpurii a multor boli cronice. Reamintind că finanţarea federală este în general limitată la 5 ani, acesta este un impediment pentru urmărirea pe termen lung.

Ce ipoteze şi câte ipoteze ar trebui testate în cohorta care va fi stabilită? O problemă majoră asociată cu urmărirea pe termen lung a cohortelor mari este că, în momentul în care cohorta a fost stabilită şi urmată timp de un număr de ani, ipotezele care au condus iniţial la stabilirea cohortei pot să nu mai fie de interes sau relevanţă suficient, deoarece cunoştinţele ştiinţifice şi de sănătate s-au schimbat în timp. Mai mult, deoarece noile cunoştinţe conduc la noi ipoteze şi la întrebări care nu au fost anticipate iniţial la iniţierea studiului, datele privind variabilele necesare pentru a testa astfel de noi ipoteze şi pentru a răspunde la astfel de întrebări noi ar putea să nu fie disponibile în datele colectate iniţial. Un exemplu din cercetarea HIV/SIDA ilustrează aceste probleme. La începutul anilor 1980, când au fost identificate grupuri de bărbaţi care aveau afecţiuni maligne rare asociate cu o funcţie imunitară compromisă, care ulterior va fi definită ca HIV/SIDA, NIH a lansat Studiul de cohortă multicentric SIDA în 1983 şi a înrolat primii participanţi în patru oraşe din SUA în 1984. [8] Scopul a fost de a identifica factorii de risc pentru această boală virală şi de a elucida istoria naturală a bolii. Odată cu apariţia terapiei antiretrovirale foarte active în 1996, practic toţi participanţii la studiu care erau deja infectaţi au fost apoi supuşi tratamentului, iar sistemul lor imunitar a fost reconstituit. Cum ar putea, atunci, istoria naturală a unei infecţii tratate să rămână relevantă? A avut vreun folos în continuarea urmăririi acestei cohorte? Într-adevăr, au apărut un număr mare de întrebări noi, relevante, principala dintre ele a devenit care este impactul tratamentelor de terapie antiretrovială pe termen lung asupra îmbătrânirii naturale şi a incidenţei bolilor cronice (cancer, boli cardiovasculare şi diabet, printre altele)? [9] În plus, în ultimii 15 ani au fost descoperite noi teste genetice care oferă noi perspective asupra motivului pentru care unii participanţi se descurcă mai bine decât alţii la tratament. [10] Trebuie subliniat faptul că studiile de cohortă ai căror participanţi sunt examinaţi periodic, cum ar fi studiul Riscul de ateroscleroză în comunităţi (ARIC), [11] permit evaluarea noilor ipoteze pe baza informaţiilor care sunt colectate în examinările ulterioare.

Prejudecăți potențiale în studiile de cohortă

O serie de prejudecăţi potenţiale trebuie fie evitate, fie luate în considerare în realizarea studiilor de cohortă. Discuţiile despre părtiniri în legătură cu studiile caz-control au fost prezentate mai devreme; părtinirea în raport cu inferenţa cauzală va fi prezentată mai târziu. Definiţiile utilizate pentru multe tipuri de prejudecăţi se suprapun adesea şi, în interesul clarităţii, sunt utilizate în mod obişnuit două categorii majore: *prejudecăţi de selecţie* şi *părtinire de informare*.

PREJUDICIUNI DE SELECȚIE

Neparticiparea şi nonrăspunsul pot introduce părtiniri majore care pot complica interpretarea rezultatelor studiului. Dacă participanţii refuză să se alăture unei cohorte, ar putea caracteristicile lor să difere suficient de cele care consimt să se înscrie şi ar putea aceste diferenţe să conducă la inferenţe greşite cu privire la expunerea la rezultate? De exemplu, dacă cei care refuză să se alăture unui studiu au mai multe şanse să fumeze decât cei care acceptă să participe, estimarea noastră a efectului fumatului asupra rezultatului bolii ar fi părtinitoare? Dacă fumătorii care refuză participarea au mai multe şanse de a dezvolta boala decât cei care participă, impactul ar fi diminuarea asocierii către nul. În mod similar, pierderea la urmărire poate fi o problemă serioasă: dacă persoanele cu boală sunt pierdute selectiv la urmărire, iar cele pierdute la urmărire diferă de cele care nu au fost pierdute la urmărire , ratele de incidenţă calculate în grupurile expuse şi neexpuse vor fi în mod clar dificil de interpretat.

PUNEREA INFORMAȚIILOR

1. Dacă calitatea și amploarea informațiilor obținute este diferită pentru persoanele expuse decât pentru persoanele neexpuse, se poate introduce o părtinire semnificativă. Acest lucru este probabil să se întâmple în special în studiile de cohortă istorice, în care informațiile sunt obținute din înregistrările anterioare. După cum vom discuta în continuare în legătură cu studiile randomizate, în orice studiu de cohortă, este esențial ca calitatea informațiilor obținute să fie comparabilă atât la indivizii expuși, cât și la cei neexpuși.
2. Dacă persoana care decide dacă boala s-a dezvoltat la fiecare subiect știe, de asemenea, dacă acel subiect a fost expus și dacă acea persoană este conștientă de ipoteza care este testată, judecata acelei persoane cu privire la dezvoltarea bolii poate fi părtinită de aceste cunoștințe. Această problemă poate fi abordată prin „mascarea" persoanei care face evaluarea bolii și, de asemenea, prin determinarea dacă această persoană cunoștea, de fapt, starea de expunere a fiecărui subiect.
3. Ca în orice studiu, dacă epidemiologii și statisticienii care analizează datele au preconcepții puternice, aceștia pot introduce în mod neintenționat părtiniri în analizele lor de date și în interpretarea rezultatelor studiului.

Când este justificat un studiu de cohortă?

Fig. 8.11A până la C revizuiește pașii de bază dintr-un studiu de cohortă, începând cu identificarea unui grup expus și a unui grup neexpus (vezi Fig. 8.11A). Apoi constatăm rata de dezvoltare a bolii (incidență) atât în grupurile expuse, cât și în cele neexpuse (vezi Fig. 8.11B). Dacă expunerea este asociată cu boală, ne-am aștepta să găsim o rată de incidență mai mare a bolii în grupul expus decât în grupul neexpus, așa cum se arată schematic în Fig. 8.11C .

În mod clar, pentru a realiza un studiu de cohortă, trebuie să avem o idee despre care expuneri sunt suspectate a priori ca posibile cauze ale unei boli și, prin urmare, merită investigate. În consecință, un studiu de cohortă este indicat atunci când dovezi bune sugerează o asociere a unei boli cu o anumită expunere sau expuneri (dovezi obținute fie din observații clinice, fie din caz-control sau din alte tipuri de studii). Adesea, colectăm specimene biologice la momentul inițial al studiului (înscriere), permițând testarea acestora

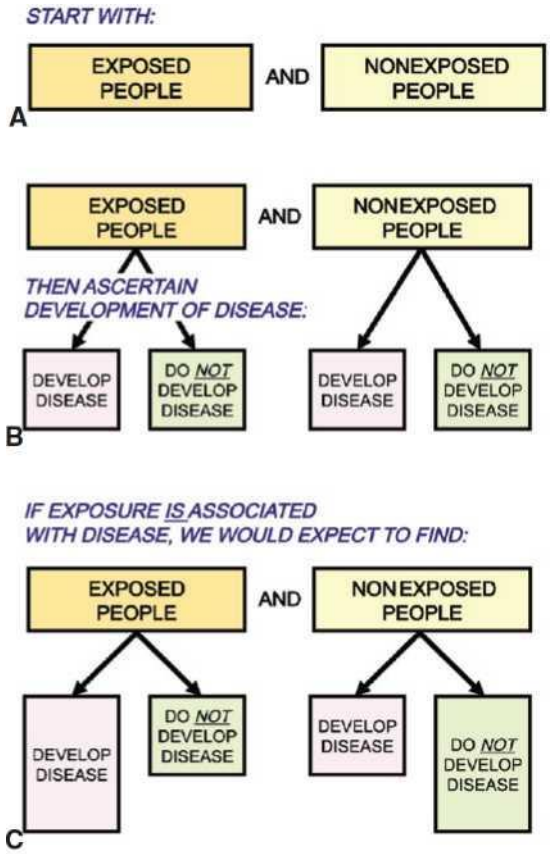


Fig. 8.11 Proiectarea unui studiu de cohortă. (A) Începând cu grupurile expuse și neexpuse. (B) Măsurarea dezvoltării bolii în ambele grupuri. (C) Constatări așteptate în cazul în care expunerea este asociată cu o mare măsură.

eșantioane în viitor, adesea când sunt dezvoltate noi metode de testare și/sau sunt generate noi ipoteze. De exemplu, George Comstock a colectat probe de ser la momentul unei evaluări comunitare în anii 1960 în comitatul Washington, Maryland. Decenii mai târziu, aceste specimene au fost testate pentru „indicii" despre dezvoltarea cancerului. Rezultatele studiului de cohortă Campaign Against Cancer and Heart Disease (CLUE II) pe care l-a fondat dr. Comstock au arătat că colesterolul seric crescut crește riscul de cancer de prostată de grad înalt și, ulterior, susține ipoteza că scăderea colesterolului este un mecanism potențial prin care statinele, un medicament care scad colesterolul, ar putea avea efecte anticanceroase.[12]

Deoarece studiile de cohortă implică adesea urmărirea

populațiilor pe o perioadă lungă, abordarea cohortei este deosebit de atractivă atunci când putem minimiza uzura (pierderile din urmărire) a populației studiate. În - consecință, astfel de studii sunt în general mai ușor de efectuat atunci când intervalul dintre expunere și dezvoltarea bolii este scurt. Un exemplu de asociere în care intervalul dintre expunere și rezultat este scurt este relația dintre infecția cu rubeolă în timpul sarcinii și dezvoltarea malformațiilor congenitale la urmași.

Studii de caz-control bazate într-o cohortă definită

În ultimii ani, o atenție considerabilă s-a concentrat asupra faptului că este posibil să se profite de avantajele atât ale proiectelor de studii caz-control și de cohortă, prin combinarea unor elemente ale ambelor într-un singur studiu. Studiul combinat rezultat este de fapt un design hibrid în care un studiu caz-control este inițiat în cadrul unui studiu de cohortă. Proiectarea generală este prezentată schematic în Fig. 8.12 .

În acest tip de studiu, o populație este identificată și urmărită în timp. În momentul identificării populației, datele de referință sunt obținute din înregistrări sau interviuri, din analize de sânge sau urină și în alte moduri. Populația este apoi urmărită pentru o perioadă de ani. Pentru majoritatea bolilor care sunt studiate, un mic procent de participanți la studiu manifestă boala, în timp ce majoritatea nu. După cum se vede în Fig. 8.12 , se efectuează apoi un studiu caz-control folosind ca cazuri persoane la care boala s-a dezvoltat și folosind ca

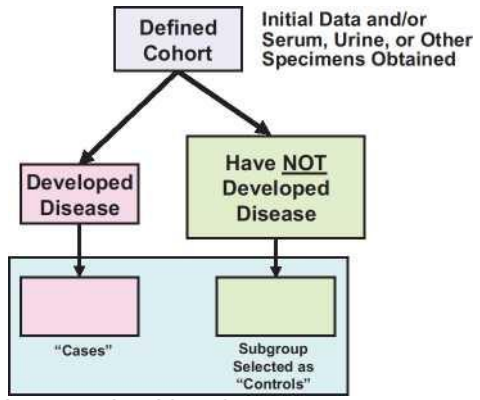


Fig. 8.12 Proiectarea unui studiu caz-control inițiat în cadrul unei cohorte.

controlează un eșantion din cei la care boala nu s-a dezvoltat.

Astfel de studii caz-control bazate pe cohorte pot fi împărțite în două tipuri, în mare parte pe baza abordării utilizate pentru selectarea controalelor. Aceste două tipuri de studii sunt numite *studii caz-control imbricate* și *studii de cohortă de caz.*

STUDII DE CONTROL DE CAZ IMPRIMATE

În *studiile de caz-control imbricate,* martorii sunt un eșantion de indivizi care sunt expuși riscului de boală *în momentul în care se dezvoltă fiecare caz de boală.* Acest lucru este prezentat schematic în Fig. 8.13A la I .

Fig. 8.13A arată punctul de plecare ca o cohortă definită de indivizi. Unii dintre ei dezvoltă boala în cauză, dar majoritatea nu. În acest exemplu ipotetic, cohorta este observată pe o perioadă de 5 ani. În acest timp, se dezvoltă cinci cazuri - un caz după 1 an, unul după 2 ani, două după 4 ani și unul după 5 ani.

Să urmăm succesiunea pașilor în timp. Smochin. 8.13B la I arată succesiunea temporală în care se dezvoltă cazurile după începerea observațiilor. În momentul în care fiecare caz sau cazuri se dezvoltă, este selectat același număr de controale. Săgețile solide din partea stângă a figurii indică apariția cazurilor de boală, iar săgețile punctate din partea dreaptă indică selecția martorilor care nu sunt boli, dar care sunt expuși riscului de a dezvolta boala în cauză în momentul în care cazul dezvoltă boala. Fig. 8.13B arată cazul #1 care se dezvoltă după 1 an și Fig. 8.13C arată controlul #1 care este selectat în acel moment. Fig. 8.13D arată cazul #2 care se dezvoltă după 2 ani și Fig. 8.13E arată că controlul #2 este selectat în acel moment. Fig. 8.13F prezintă cazurile #3 și #4 care se dezvoltă după 4 ani și Fig. 8.13G arată comenzile #3 și #4 care sunt selectate în acel moment. În cele din urmă, Fig. 8.13H arată cazul final (#5) care se dezvoltă după 5 ani și Fig. 8.13I arată că controlul #5 este selectat în acest moment.

Fig. 8.13I este, de asemenea, un rezumat al designului și al populațiilor de studiu finale utilizate în studiul caz-control imbricat. La sfârșitul a 5 ani, au apărut cinci cazuri, iar la momentul apariției cazurilor au fost selectați pentru studiu un total de cinci martori. În acest fel, cazurile și controalele sunt, de fapt, corelate cu timpul calendaristic și durata urmăririi. Deoarece un control este selectat de fiecare dată când se dezvoltă un caz, un control care este selectat

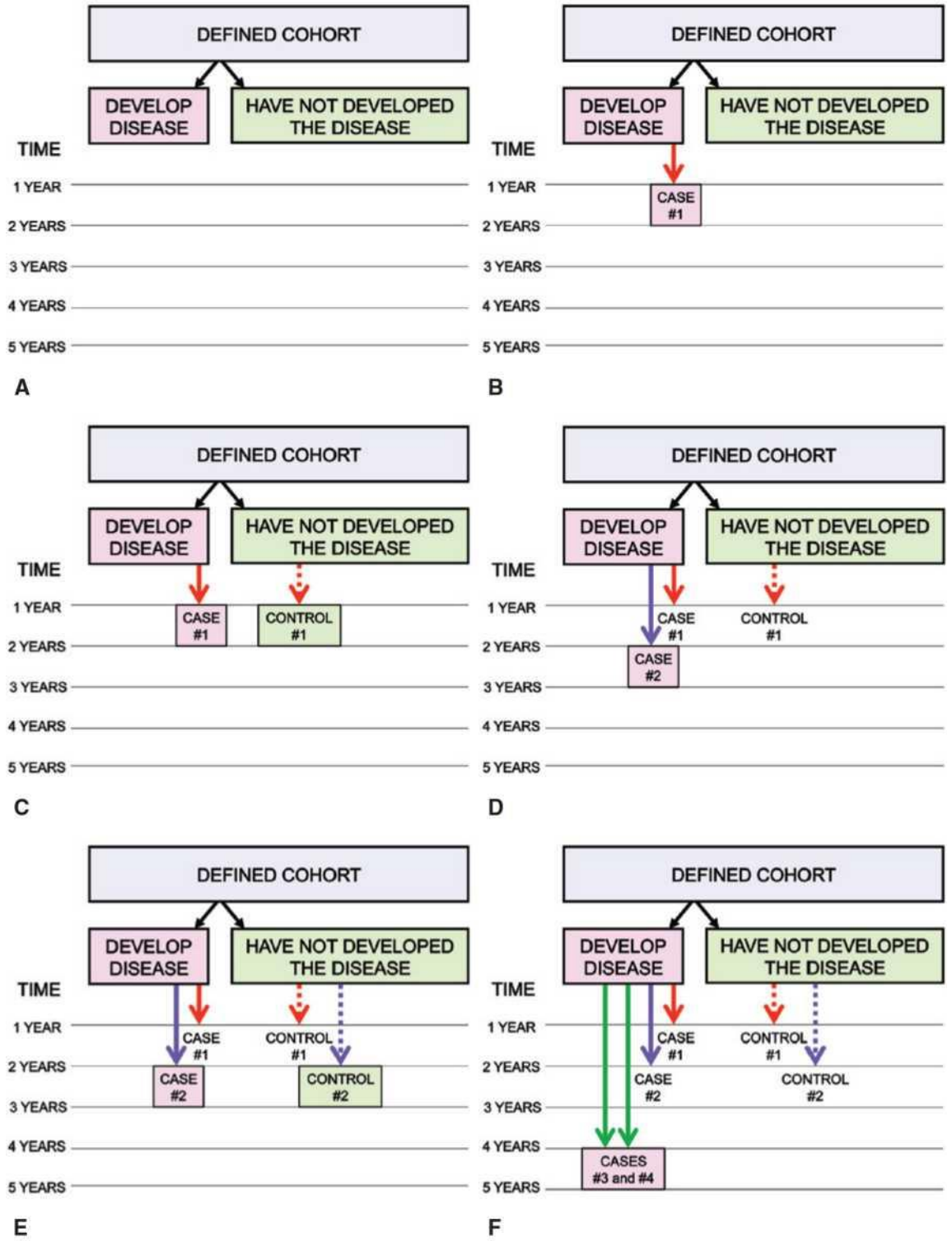


Fig. 8.13 (A—I) Proiectarea unui studiu caz-control imbricat ipotetic: pași în selectarea cazurilor și controalelor.

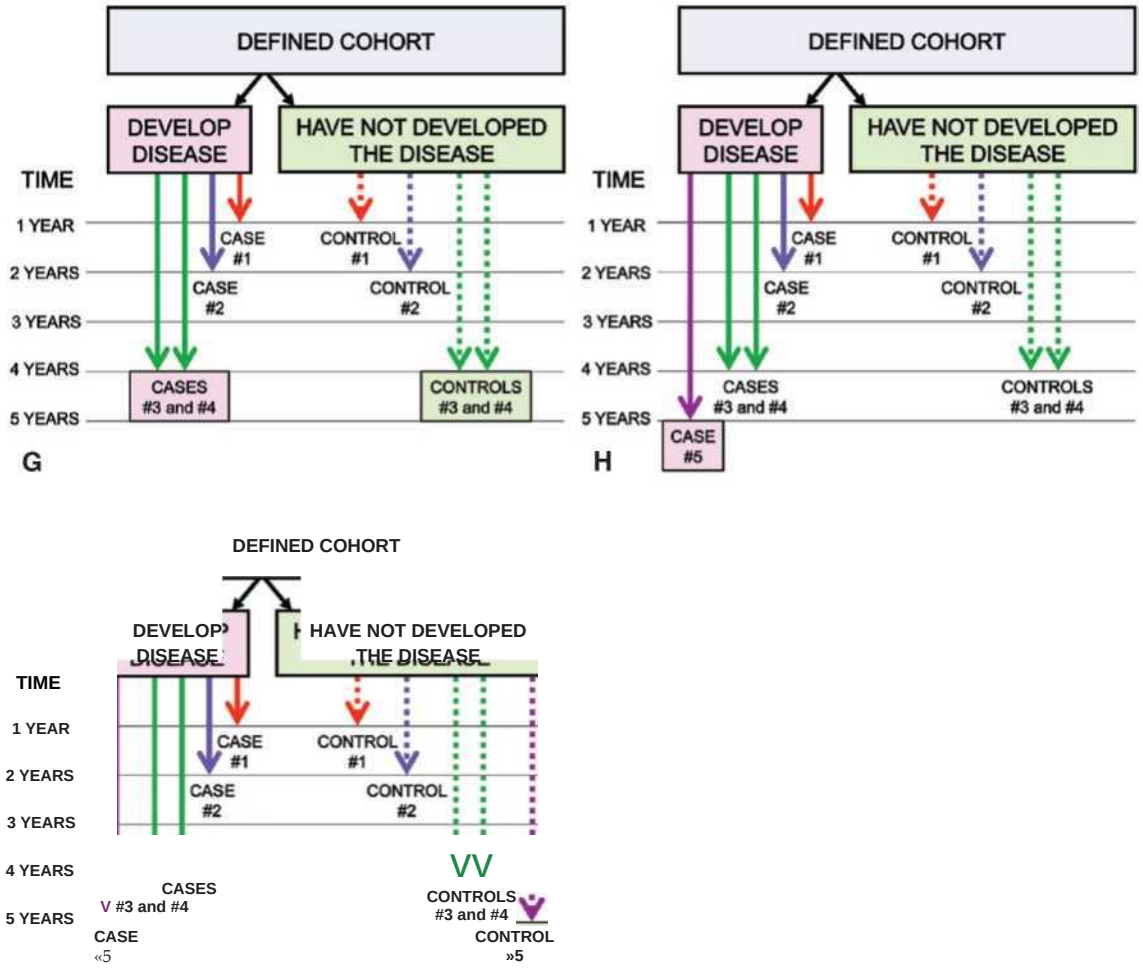


Fig. 8.13 continuare

la începutul studiului ar putea mai târziu să dezvolte boala şi să devină un caz în acelaşi studiu

STUDII DE CAZ-COHORT

Al doilea tip de studiu caz-control bazat pe cohortă este *designul caz-cohortă* văzut în Fig. 8.14 . În studiul caz-cohortă ipotetic văzut aici, cazurile se dezvoltă în aceleaşi momente în care au fost observate în designul caz-control imbricat discutat recent, dar controalele sunt alese aleatoriu din cohorta definită cu care a început studiul. Acest subset al întregii cohorte se numeşte subcohortă. Un avantaj al acestui design este că, deoarece controalele nu sunt potrivite individual cu fiecare caz, este posibil să se studieze diferite boli (seturi diferite de cazuri) în acelaşi studiu de caz-cohortă folosind aceeaşi cohortă pentru martori. În acest design, spre deosebire de designul imbricat caz-control, cazurile şi controalele nu sunt potrivite în funcţie de timpul calendaristic şi durata urmăririi; în schimb, expunerea este caracterizată pentru subcohortă. Această diferenţă în designul studiului trebuie luată în considerare în analiza rezultatelor studiului.

AVANTAJELE INCORPĂRII UNUI STUDIU DE CONTROL DE CAZ ÎNTR-O COORTA DEFINITĂ

Care sunt avantajele efectuării unui studiu caz-control într-o cohortă definită? În primul rând, pentru că interviurile

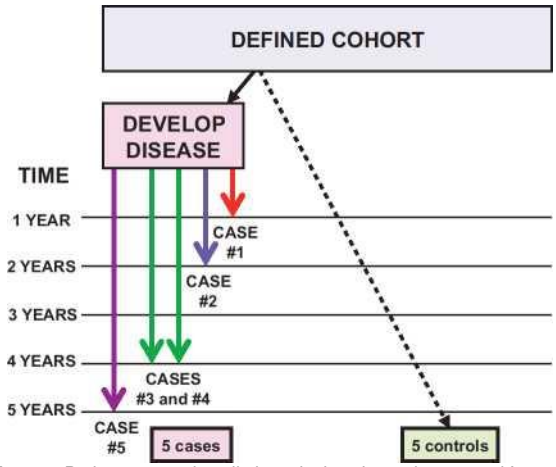


Fig. 8.14 Proiectarea unui studiu ipotetic de cohortă de caz: pași în selectarea cazurilor și a controalelor.

sunt finalizate sau anumite probe de sânge sau urină sunt obținute la începutul studiului (la momentul inițial), datele sunt obținute înainte ca vreo boală să se dezvolte. În consecință, problema posibilei părtiniri de reamintire discutată mai devreme în acest capitol este eliminată. În al doilea rând, dacă se constată anomalii ale caracteristicilor biologice precum valorile de laborator, deoarece specimenele au fost obținute cu ani înainte de dezvoltarea bolii clinice, este mai probabil ca aceste constatări să reprezinte factori de risc sau alte caracteristici premorbide decât o manifestare a bolii precoce, subclinice. Atunci când astfel de anomalii sunt găsite în studiul tradițional caz-control, nu știm dacă au precedat boala sau au fost un rezultat al bolii, în special atunci când boala are o fază lungă subclinică (asimptomatică), cum ar fi cancerul de prostată și leucemia limfocitară cronică. În al treilea rând, un astfel de studiu este adesea mai economic de realizat. S-ar putea întreba de ce să se efectueze un studiu caz-control în cadrul unei cohorte definite? De ce să nu efectuați un studiu de cohortă prospectiv regulat? Răspunsul este că într-un studiu de cohortă de, să zicem, 10.000 de persoane, ar trebui efectuate analize de laborator ale tuturor specimenelor obținute, adesea cu costuri mari, pentru a defini grupurile *expuse și neexpuse* . Cu toate acestea, într-un studiu caz-control în cadrul aceleiași cohorte, specimenele obținute inițial sunt congelate sau depozitate în alt mod. Abia după ce boala s-a dezvoltat la unii subiecți se începe un studiu caz-control și specimenele din numărul relativ mic de persoane care sunt incluse în studiul caz-control sunt dezgheţate şi testate. Testele de laborator nu ar trebui să fie efectuate pe toți cei 10.000 de oameni din cohorta inițială. Astfel, sarcina și costurile de laborator sunt reduse dramatic.

În cele din urmă, atât în modelele imbricate caz-control, cât și în cazul cohortei, cazurile și controalele sunt derivate din aceeași cohortă originală, astfel încât este probabil să existe o comparabilitate mai mare între cazuri și controale decât s-ar putea găsi în mod obișnuit într-un studiu caz-control tradițional. Din toate aceste motive, studiul caz-control bazat pe cohortă este un tip de proiect de studiu extrem de valoros.

Concluzie

Mai multe considerente pot face proiectarea cohortei nepractică. Adesea, nu există dovezi solide care să justifice realizarea unui studiu amplu şi costisitor pentru - investigarea aprofundată a rolului unui factor de risc specific în etiologia unei boli. Chiar şi atunci când astfel de dovezi sunt disponibile, o cohortă de persoane expuse şi neexpuse adesea nu poate fi identificată cu uşurinţă. În general, nu avem acces la înregistrările anterioare adecvate sau la alte surse de date care ne permit să efectuăm un studiu de cohortă retrospectiv; ca urmare, este necesar un studiu lung din cauza necesității unei urmăriri extinse a populației după expunere. Mai mult, multe dintre bolile care sunt de interes astăzi apar la rate foarte mici. În consecință, cohorte foarte mari trebuie să fie înscrise într-un studiu pentru a se asigura că până la sfârșitul perioadei de studiu se dezvoltă suficiente cazuri pentru a permite analize și concluzii valide.

Având în vedere aceste considerații, este adesea necesară o altă abordare decât un design de cohortă - una care va depăși multe dintre aceste dificultăți. După cum am prezentat anterior, astfel de modele de studiu - studiul caz-control și modelele de studiu transversal - sunt din ce în ce mai utilizate. Mai târziu, discutăm despre utilizarea acestor modele de studiu în estimarea riscului crescut asociat cu o expunere.

REFERINȚE

1. Kannel WB. Factori de risc CHD: o actualizare a studiului Framingham. *Hosp Pract*. 1990;25:93-104.
2. Cowan LD, Gordis L, Tonascia JA, et al. Incidența cancerului de sân la femeile cu deficit de progesteron. *Am J Epidemiol*. 1981;114:209-217.
3. Barker DJP, ed. *Originile fetale și infantile ale bolii adulte*. Londra: BMJ Books; 1992.

4. Yoshimoto Y, Kato H, Schull WJ. Riscul de cancer printre supraviețuitorii expuși in utero: o revizuire a 45 de ani de studiu asupra

supraviețuitorilor bombelor atomice de la Hiroshima și Nagasaki. *J Radiat Res (Tokio)*. 1991;32(suppl):231-238. Disponibil și ca Raport tehnic RERF 4-88 și în *Lancet*. 1988;2:665-669.
5. Susser E, Hoek HW, Brown A. Tulburări de neurodezvoltare după foamete prenatală: povestea studiului olandez despre foamete. *Am J Epidemiol*. 1998;147:213-216.
6. Broman S. Proiectul colaborativ perinatal: o privire de ansamblu. În: Mednick SA, Harway M, Pinello KM, eds. *Manual de cercetare longitudinală*. Vol I. New York: Praeger; 1984.
7. Eaton WW Logica pentru un studiu de cohortă de la concepție la moarte. *Ann Epidemiol*. 2002;12:445-451.
8. Kaslow R, Ostrow DG, Detels R, et al; pentru studiul de cohortă multicentric SIDA. Studiul de cohortă multicentric SIDA: rațiunea, organizarea și caracteristicile selectate ale participanților. *Am J Epidemiol* . 1987;126:310-318.
9. Brown TT, Cole SR, Li X și colab. Terapia antiretrovială și prevalența și incidența diabetului zaharat în studiul de cohortă multicentric SIDA. *Arch Intern Med* . 2005;165:1179-1184.
10. Winkler C, Modi W, Smith MW și colab. Restricția genetică a patogenezei SIDA de către o variantă a genei chemokinei SDF-1. *Știința* . 1998;279:389-393.
11. anchetatorii ARIC. Studiul privind riscul de ateroscleroză în comunități (ARIC): design și obiective. *Am J Epidemiol*. 1989;129:687-702.
12. Mondul AM, Clipp SL, Helzlsouer KJ, et al. Asocierea dintre concentrația plasmatică a colesterolului total și cancerul de prostată incident în cohorta CLUE II. *Cancerul cauzează controlul*. 2010;21(1):61-68.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 8

În studiile de cohortă privind rolul unui factor suspectat în etiologia unei boli, este esențial ca:

a. Există un număr egal de persoane în ambele grupuri de studiu
b. La începutul studiului, cei cu boală și cei fără boală au riscuri egale de a avea factorul
c. Grupul de studiu cu factorul și grupul de studiu fără factorul să fie reprezentativ pentru populația generală
d. Grupurile expuse și neexpuse supuse studiului să fie cât mai asemănătoare în ceea ce privește posibilii factori de confuzie
e. Atât *b* cât și *c*

2 - *Care dintre următoarele nu este un avantaj al unui studiu de cohortă prospectiv?*

a. De obicei costă mai puțin decât un studiu caz-control comparație cu a
b. Măsurarea precisă a expunerii este posibil
c. Ratele de incidență pot fi calculate
d. Prejudecata de reamintire este minimizată în un studiu caz-control
e. Multe rezultate ale bolii pot fi studiate simultan

Retrospective cohort studies are characterized by all of the following except*:*

a. Grupurile de studiu sunt expuse și pot fi
b. calculate rate de incidență neexpuse
c. Dimensiunea necesară a eșantionului este mai mică decât cea necesară pentru un studiu de cohortă prospectiv
d. Mărimea eșantionului necesară este similară cu cea necesară pentru un studiu de cohortă prospectiv
e. Sunt utile pentru expuneri rare

1 *A problema majoră care rezultă din lipsa randomizării într-un studiu de cohortă este:*

a. posibilitatea ca un factor care a condus la expunere, mai degrabă decât expunerea în sine, să fi cauzat boala
b. Posibilitatea ca o proporție mai mare de oameni din studiu să fi fost expuși
c. Posibilitatea ca o proporție mai mică de oameni din studiu să fi fost expuși. Că, fără randomizare, studiul poate dura mai mult pentru a se efectua
d. [illegible]
e. Încrucișarea planificată este mai probabilă

5 *Într-un studiu de cohortă, avantajul de a începe prin selectarea unei populații definite pentru studiu înainte ca oricare dintre membrii săi să fie expuși, mai degrabă decât de a începe prin a selecta indivizi expuși și neexpuși, este că:*

a. Studiul poate fi finalizat mai rapid
b. O serie de rezultate pot fi studiate simultan
c. O serie de expuneri pot fi studiate simultan
d. Studiul va costa mai puțin de realizat
e. *a* și *d*

6 *În 2010, anchetatorii au fost interesați să studieze obezitatea la adulți timpurii ca factor de risc pentru mortalitatea prin cancer.*

Investigatorii au obținut rapoarte de sănătate ale medicului despre studenții care au urmat cursurile Universității din Glasgow între 1948 și 1968. Aceste rapoarte includeau înregistrări ale înălțimii și greutăților studenților la momentul în care au urmat universitatea. Elevii au fost apoi urmăriți până în 2010. Informațiile privind mortalitatea au fost obținute cu ajutorul certificatelor de deces. Acest studiu poate fi descris cel mai bine ca:

a. Caz-control imbricat
b. Secțiune transversală
c. Cohorta prospectiva
d. Cohorta retrospectivă
e. Caz-control bazat pe populație

7 *Din 1983 până în 1988, probele de sânge au fost obținute de la 3.450 de bărbați HIV negativi în cadrul studiului de cohortă multicentric SIDA (MACS) și stocate într-un depozit național. În 2010, un cercetător a fost interesat să examineze asocierea dintre nivelurile de inflamație și infecția cu HIV. Din cei 3.450 de bărbați, 660 de bărbați au fost identificați ca fiind infectați cu HIV. Cercetătorul a investigat asocierea dintre proteina C-reactivă (CRP) și infecția cu HIV între aceste 660 de cazuri și 660 de martori, potrivite cu cazurile în funcție de vârstă și etnie, care nu s-au infectat cu HIV. Cercetătorul a folosit probele de sânge stocate pentru a măsura nivelul seric al CRT, un marker al inflamației sistemice. Studiul inițiat în 2010 este un exemplu de:*

a. Studiu de cohortă de caz imbricat
b. Studiu de caz-control imbricat
c. Studiu retrospectiv de cohortă
d. Studiu transversal
e. Studiu clinic randomizat

Compararea studiilor de cohortă și de caz-control

În acest moment al discuției noastre, vom trece în revistă unele dintre materialele care au fost tratate până în acest punct în Secțiunea II. Deoarece prezentarea se desfășoară treptat, este important să înțelegem ceea ce s-a discutat până acum.

În primul rând, să comparăm modelele de studii de cohortă și de caz-control, așa cum se vede în Fig. 9.1 . Punctul important care distinge între aceste două tipuri de modele de studiu este că, într-un studiu de cohortă, persoanele expuse și neexpuse sunt comparate și, într-un studiu caz-control, persoanele cu boală (cazuri) și fără boală (martori) sunt comparate (Fig. 9.2A). În studiile de cohortă, comparăm incidența bolii la indivizi expuși și la cei neexpuși, iar în studiile caz-control, comparăm proporțiile care au expunerea de interes la persoanele cu boală și la persoanele fără boală (vezi Fig. 9.2B).

Tabelul 9.1 prezintă o comparație detaliată a cohortei prospective, a cohortei retrospective (istorice) și a studiilor caz-control. Dacă cititorul a urmărit până la acest punct discuția din Secțiunea II, intrările din tabel ar trebui să fie ușor de înțeles.

Când începem un studiu de cohortă cu grupuri expuse și neexpuse, putem studia doar expunerea specifică care distinge un grup de celălalt. Totuși, așa cum se arată în Fig. 9.3 , putem studia multiple rezultate sau boli în legătură cu expunerea de interes. Majoritatea studiilor de cohortă încep cu indivizi expuși și neexpuși. Mai puțin frecventă este situația în care începem cu o populație definită în care populația de studiu este selectată pe baza unui factor care nu are legătură cu expunerea, cum ar fi locul de reședință, iar unii membri ai cohortei devin expuși, iar alții nu sunt expuși în timp (Fig. 9.4). Într-un studiu de cohortă care începe cu o populație definită, este posibil să se studieze expunerile multiple. Astfel, de exemplu, în Studiul Framingham, a fost posibil să se studieze multe expuneri, inclusiv greutatea, tensiunea arterială, nivelul de colesterol, fumatul și activitatea fizică în rândul persoanelor participante care locuiesc în Framingham, Massachusetts.

În studiile de cohortă, incidența atât în grupurile expuse, cât și în cele neexpuse *poate* fi calculată și, prin urmare, putem calcula direct riscul relativ. Studiile de cohortă prospective minimizează potențialul de reamintire și alte părtiniri în evaluarea expunerii și au o validitate mai mare a evaluărilor expunerii. Cu toate acestea, în studiile de cohortă retrospective, care necesită date din trecut, aceste probleme pot fi semnificative. Studiile de cohortă sunt de dorit atunci când expunerea de interes este rară. Într-un design caz-control, este puțin probabil să identificăm un număr suficient de persoane expuse atunci când avem de-a face cu o expunere rară. În special în studiile de cohortă prospective, este probabil să avem date mai bune despre relația temporală dintre expunere și rezultat (adică, expunerea a precedat rezultatul?) Printre dezavantajele studiilor de cohortă este că de obicei necesită populații mari și, în general, studiile de cohortă prospective sunt deosebit de costisitoare pentru că este necesară urmărirea unei populații mari în timp. O prejudecată potențială mai mare pentru evaluarea rezultatului este prezentă în studiile de cohortă decât în studiile caz-control. În cele din urmă, studiile de cohortă devin adesea impracticabile atunci când boala studiată este rară.

După cum se vede în Tabelul 9.1 , studiile caz-control au o serie de avantaje. Sunt relativ ieftine și necesită un număr relativ mic de subiecte pentru studiu. Ele sunt de dorit atunci când apariția bolii este rară, deoarece dacă s-ar realiza un studiu de cohortă într-o astfel de circumstanță, ar trebui urmăriți un număr imens de oameni pentru a genera suficienți oameni cu boala pentru studiu, așa cum se vede în Fig. 9.5 , într-un studiu caz-control, deoarece începem cu cazuri și martori, suntem capabili să studiem mai mult de un posibil factor etiologic și să explorăm interacțiunile dintre factori.

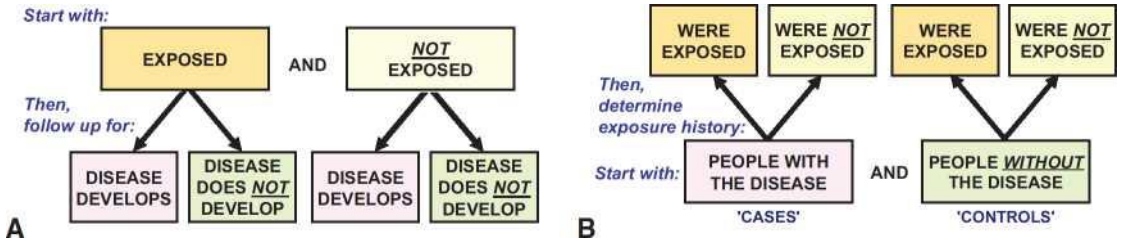


Fig. 9.1 Proiectarea studiilor de cohortă și caz-control. (A) Studiu de cohortă. (B) Studiu caz-control.

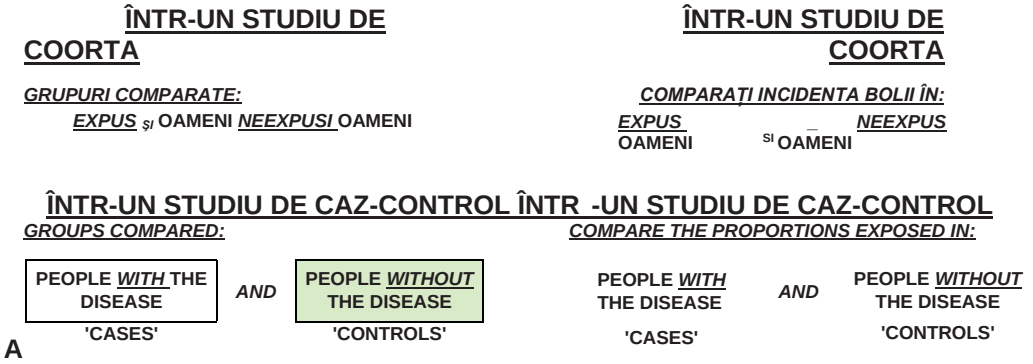


Fig. 9.2 Compararea modelelor de studii de cohortă și caz-control. (A) Grupuri comparate. (B) Măsurătorile rezultatelor.

Deoarece studiile caz-control necesită adesea date despre evenimente sau expuneri din trecut, acestea sunt adesea grevate de dificultăţile întâmpinate în utilizarea acestor date (inclusiv potenţialul de părtinire a reamintirii). Mai mult, aşa cum a fost discutat în detaliu, selecţia unui grup de control adecvat este una dintre cele mai dificile probleme metodologice întâlnite în epidemiologie. În plus, în majoritatea studiilor caz-control, nu putem calcula incidenţa bolii nici în populaţia totală, nici în grupurile expuse şi neexpuse fără informaţii suplimentare.

Designul imbricat caz-control combină elemente ale studiilor de cohortă şi caz-control şi oferă o serie de avantaje. Posibilitatea de părtinire a retragerii este eliminată deoarece datele privind expunerea sunt obţinute înainte ca boala să se dezvolte. Datele de expunere sunt mai probabil să reprezinte starea pre-boală, deoarece sunt obţinute cu ani înainte ca boala clinică să fie diagnosticată. În cele din urmă, costurile sunt mai mici decât în cazul unui studiu de cohortă, deoarece testele de laborator trebuie făcute doar pe specimene de la subiecţi care ulterior sunt aleşi ca cazuri sau martori; adică trebuie să facem în mod selectiv teste de laborator numai pe un subset al cohortei generale, obţinând astfel economii considerabile de costuri.

În plus faţă de designul studiului de cohortă şi caz-control, am discutat despre designul studiului transversal, în care datele atât despre expunere, cât şi despre rezultatele bolii sunt colectate simultan de la fiecare subiect. Datele dintr-un studiu transversal pot fi analizate prin compararea prevalenţei bolii la indivizii expuşi cu cea a persoanelor neexpuse sau prin compararea prevalenţei expunerii la persoanele cu boală cu cea a persoanelor fără boală. Deşi datele transversale sunt adesea obţinute din sondaje reprezentative şi pot fi foarte utile, de obicei, ele nu permit investigatorului să determine relaţia temporală dintre expunere şi dezvoltarea bolii. În consecinţă, valoarea lor pentru derivarea inferenţelor cauzale este oarecum limitată. Cu toate acestea, ele pot oferi direcţii importante pentru cercetări ulterioare folosind modele de cohortă, caz-control şi modele imbricate de control de caz.

TABELUL 9.1 Comparații ale studiilor de cohortă și de caz-control

	STUDII DE COORTA		
	Perspectivă	**Retrospectiv**	**Studii de caz-control**
A. Grupa de studiu	Persoane expuse: (*a* + *b)*	Persoane expuse: (*a* + *b*)	Persoanele cu boala (cazuri): (*a* + *c*)
B. Grupul de comparație	Persoane neexpuse: (*c* + *d)*	Persoane neexpuse: (*c* + *d*)	Persoane fără boală (controale): (*b* + *d*)
C. Măsurătorile rezultatelor	Incidența în expus (*ah*) și Incidența în neexpus (*ha,*) Risc absolut	Incidența în expus (*ah*) și Incidența în neexpus (*ha,*) Risc absolut	Proporția cazurilor expus (*a* + *c)* și Proporția controalelor expus *b*)
D. Măsuri de risc			
	Risc relativ	Risc relativ	
	Raportul de cote	Raportul de cote	Raportul de cote
	Risc atribuibil	Risc atribuibil	Risc atribuibil [a]
E. Relația temporală între expunere și boală	Usor de stabilit	Uneori greu de stabili	Uneori greu de stabili
F. Asociaţii multiple	Posibil de studiat asocieri ale unei expuneri cu mai multe boli [1 1]	Posibil de studiat asocieri ale unei expuneri cu mai multe boli [b]	Posibil de studiat asocieri ale unei boli cu mai multe expuneri sau factori
G. Timpul necesar pentru studiu	În general lung pentru că de necesitate a urma subiectele	Poate fi scurt	Relativ scurt
H. Costul studiului	Scump	În general, mai puțin costisitor decât un studiu prospectiv	Relativ ieftin
I. Dimensiunea populației este necesară	Relativ mare	Relativ mare	Relativ mic
J. Prejudecăți potențiale	Evaluarea rezultatului	Susceptibil la părtinire atât în evaluarea expunerii și evaluarea rezultatului	Evaluarea expunerii
K. Cel mai bine când	Expunerea este rară	Expunerea este rară	Boala este rară
	Boala este frecventă printre expus	Boala este frecventă printre expus	Expunerea este frecventă printre persoanele bolnave
L. Probleme	Selecția de neexpuse grup de comparație adesea dificil	Selecția de neexpuse grup de comparație adesea dificil	Alegerea adecvată controale adesea dificile
	Modificări în timp în criterii și metode	Modificări în timp în criterii și metode	Informații incomplete despre expunere

[a] Trebuie să fie disponibile informații suplimentare.
[b] De asemenea, este posibil să se studieze expunerile multiple atunci când populația de studiu este selectată pe baza unui factor care nu are legătură cu expunerea.

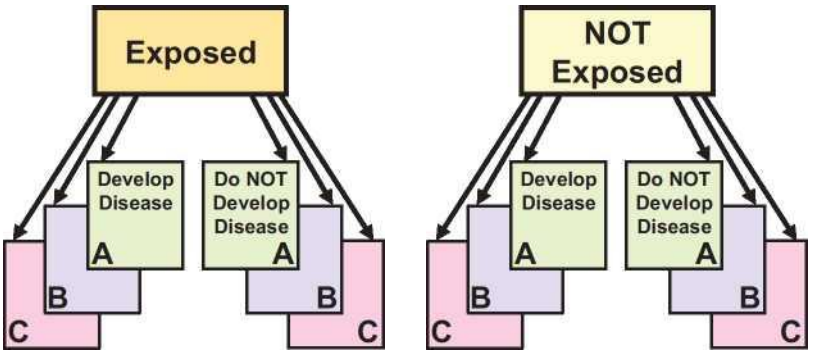


Fig. 9.3 Într-un studiu de cohortă care începe cu un grup expus și un grup neexpus, putem studia mai multe rezultate, dar o singură expunere.

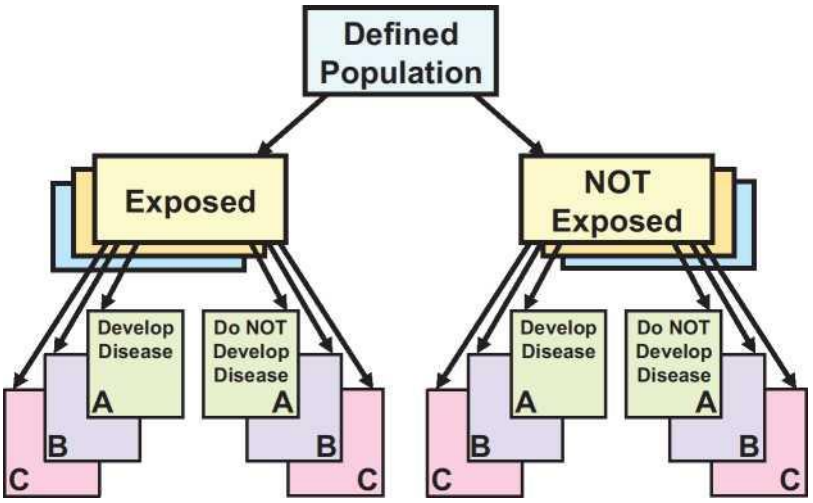


Fig. 9.4 In a cohort study that starts with a defined population, we can study both multiple exposures and multiple outcomes.

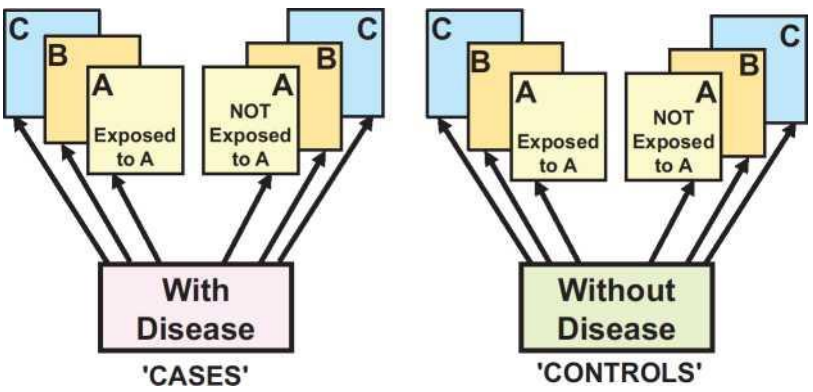


Fig. 9.5 In a case-control study which starts by identifying cases and controls, we can study multiple exposures but only one outcome.

Evaluarea măsurilor preventive și terapeutice: studii randomizate

Toți cei care beau din acest tratament se recuperează în scurt timp, Cu excepția celor pe care nu îi ajută, care toți mor, Este evident, așadar, că eșuează doar în cazuri incurabile.

— Galen[1] (129- c . 199 E.N.)

Obiectivele de învățare

- Pentru a descrie elementele importante ale studiilor randomizate.
- Pentru a defini scopul randomizării și al mascării.
- Pentru a introduce probleme de proiectare legate de studiile randomizate, inclusiv randomizarea stratificată, încrucișările planificate și neplanificate și proiectarea factorială.
- Pentru a ilustra problemele generate de neconformitate în studiile randomizate.

Au fost discutate câteva modalități de cuantificare a istoriei naturale a bolii și de exprimare a prognosticului bolii Capitolul 6 . Obiectivul nostru, atât în practica clinică, cât și în sănătatea publică, este de a modifica istoria naturală a unei boli astfel încât să prevenim sau să întârziem decesul sau invaliditatea și să îmbunătățim starea de sănătate a pacientului sau a populației. Provocarea este de a selecta cele mai bune măsuri preventive sau terapeutice disponibile pentru a atinge acest obiectiv. Pentru a face acest lucru, trebuie să realizăm studii care să determine valoarea acestor măsuri. Studiul randomizat este considerat designul ideal pentru evaluarea atât a eficacității, cât și a efectelor secundare ale noilor forme de intervenție.

Noțiunea de a utiliza o metodologie riguroasă pentru a evalua eficacitatea noilor medicamente sau a oricăror noi modalități de îngrijire nu este recentă. În 1883, Sir Francis Galton, antropologul, exploratorul și eugenicianul britanic, care avea un mare interes pentru inteligența umană, a scris după cum urmează:

Unii susțin că oamenii posedă facultatea de a obține rezultate asupra cărora nu au un control personal direct sau puțin, prin intermediul rugăciunii devotate și serioase, în timp ce alții se îndoiesc de adevărul acestei afirmații. Întrebarea se referă la o chestiune de fapt, care trebuie determinată prin observație și nu prin autoritate; și este unul care pare a fi un subiect foarte potrivit pentru cercetarea statistică. ... Rugăciunile se răspund sau nu? ...

[În medie, persoanele bolnave care se roagă sau pentru care se roagă se recuperează mai repede decât altele?[2]

Ca și în cazul multor idei de pionierat în știință și medicină, urmau să treacă mulți ani înainte ca această sugestie să fie efectiv implementată. În 1965, Joyce și Welldon au raportat rezultatele unui studiu randomizat dublu-orb privind eficacitatea rugăciunii.[3] Concluziile acestui studiu nu au indicat că pacienții pentru care s-au rugat au obținut beneficii speciale din acea rugăciune. Cu toate acestea, un studiu mai recent realizat de Byrd [4] a evaluat eficacitatea rugăciunii de mijlocire într-o populație de unități de îngrijire coronariană folosind un protocol randomizat dublu-orb. Descoperirile acestui studiu au sugerat că rugăciunea a avut un efect terapeutic benefic. *Care este corect?*

În acest capitol și în cel care urmează, discutăm modelele de studiu care pot fi utilizate pentru evaluarea abordărilor de tratament și prevenire și ne concentrăm pe utilizarea studiului randomizat. Deși termenul *de studiu clinic randomizat* este adesea folosit împreună cu acronimul său, RCT, designul studiului randomizat are, de asemenea, aplicabilitate majoră pentru studiile din afara cadrului clinic, cum ar fi studiile la nivel comunitar. Din acest motiv, folosim termenul *de studiu randomizat*. Pentru a facilita

1a luat 12 pacienți cu scorbut la bordul navei Salisbury la mare. Cazurile erau cât de asemănătoare pe cât le puteam avea... stăteau împreună într-un singur loc și aveau o dietă comună

discuția noastră, se face referire în general la tratamente și medicamente; cititorul ar trebui să țină cont de faptul că principiile descrise se aplică în egală măsură evaluărilor măsurilor preventive (cum ar fi programele de screening pentru depistarea precoce a bolii) și altor măsuri (de exemplu, intervenții comportamentale). Testele sunt în esență experimente care se află sub controlul investigatorului. Comparați acest lucru cu studiile observaționale revizuite în Capitolul 7 , unde anchetatorul urmărește ceea ce se întâmplă, dar nu interferează sau controlează.

Sugestii cu privire la multe dintre elementele care sunt importante pentru studiile randomizate pot fi văzute în multe descrieri anecdotice ale studiilor timpurii. Într-o trecere în revistă a istoriei studiilor clinice, Bull a descris un studiu neintenționat condus de Ambroise Pare (1510-1590), o figură de frunte în chirurgie în timpul Renașterii. [5] Pare a trăit într-o perioadă în care tratamentul standard pentru rănile de război era aplicarea uleiului în clocot. În 1537, Pare a fost responsabil pentru tratamentul răniților după capturarea castelului Villaine. Răniții au fost atât de numeroși încât, el spune:

În cele din urmă uleiul meu a lipsit și am fost constrâns să aplic în locul lui un digestiv din gălbenușuri de ouă, ulei de trandafiri și terebentină. În noaptea aceea nu am putut să dorm în largul meu, temându-mă că, din lipsă de cauterizare, voi găsi răniții asupra cărora nu am folosit uleiul menționat, morți de otravă. M-am trezit devreme să-i vizitez, când dincolo de speranța mea i-am găsit pe cei cărora le aplicasem medicamentul digestiv simțind doar puțină durere, rănile lor nici umflate, nici inflamate și care dormeau toată noaptea. Ceilalți cărora le aplicasem uleiul în clocot aveau febră, cu multă durere și umflături în jurul rănilor. Atunci m-am hotărât să nu mai ardem niciodată atât de crud pe bieții răniți.

Deși acesta nu a fost un studiu randomizat, a fost o formă de studiu neplanificat, care a fost efectuat de multe ori când o terapie considerată a fi cea mai bună disponibilă a lipsit și nu a fost disponibilă pentru toți pacienții care au avut nevoie de ea.

Un proces planificat a fost descris de chirurgul scoțian James Lind în 1747. [6] Lind a devenit interesat de scorbut, care a ucis mii de marinari britanici în fiecare an. A fost intrigat de povestea unui marinar care a dezvoltat scorbut și a fost pus pe mal pe o insulă izolată, unde a trăit cu o dietă de ierburi și apoi și-a revenit din scorbut. Lind a efectuat un experiment, pe care l-a descris după cum urmează: [1**] *lor tuturor. Două dintre acestea au fost comandate un litru de cidru pe zi. ... Alți doi au luat 25 de intestine de elixir vitriol. ... Alți doi au luat două linguri de oțet. ... Două au fost puse sub un curs de apă de mare. ... Alți doi au primit două portocale și o lămâie în fiecare zi. ... Alți doi au luat mărimea nucșoarei. Cele mai bruște și vizibile efecte bune au fost percepute din folosirea portocalelor și lămâilor, unul dintre cei care le luase fiind la sfârșitul a 6 zile apt de serviciu. ... Celălalt... a fost numit asistentă pentru restul bolnavilor.*

Interesant este că ideea unei cauze alimentare a scorbutului s-a dovedit inacceptabilă pe vremea lui Lind. Numai 47 de ani mai târziu, Amiraalitatea Britanică a permis repetarea experimentului – de data aceasta pe o întreagă flotă de nave. Rezultatele au fost atât de dramatice încât, în 1795, Amiraltatea a făcut din sucul de lămâie o parte obligatorie din dieta standard a marinarilor britanici și mai târziu a schimbat-o în suc de lămâie. Scorbutul a dispărut în esență de la marinarii britanici, care, chiar și astăzi, sunt denumiți „limeys".

Încercările randomizate pot fi utilizate în mai multe scopuri. Ele pot fi utilizate pentru evaluarea noilor medicamente și a altor tratamente ale bolii, inclusiv teste de noi tehnologii de sănătate și îngrijire medicală. De asemenea, studiile pot fi utilizate pentru a evalua noi programe de screening și depistare precoce, pentru a compara diferite abordări ale prevenirii sau noi modalități de organizare și furnizare a serviciilor de sănătate.

Designul de bază al unui studiu randomizat este prezentat în Fig. 10.1 .

Începem cu o populație definită în care participanții sunt randomizați pentru a primi fie un nou

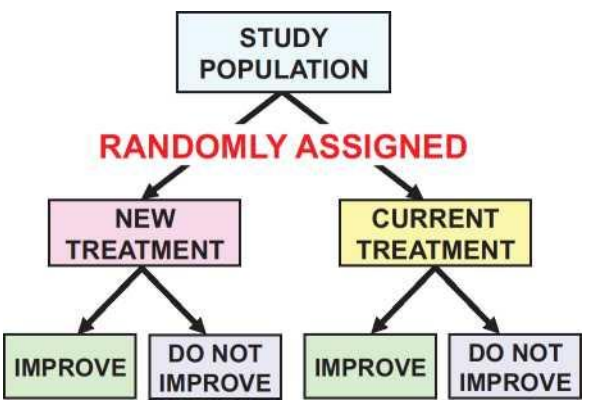


Fig. 10.1 Proiectarea unui studiu randomizat.

tratament sau tratamentul curent, iar apoi urmărim subiecţii din fiecare grup pentru a vedea câţi sunt îmbunătăţiţi în noul grup de tratament în comparaţie cu câţi sunt îmbunătăţiţi în grupul de tratament actual (denumit adesea „îngrijire obişnuită" sau „standard de îngrijire"). Dacă noul tratament este asociat cu un rezultat mai bun, ne-am aştepta să găsim rezultate mai bune în mai multe dintre noul grup de tratament decât grupul de tratament actual.

Putem alege să comparăm două grupuri care primesc terapii diferite sau putem compara mai mult de două grupuri. Deşi uneori un nou tratament poate fi comparat cu niciun tratament, adesea se ia decizia de a nu folosi un grup netratat. De exemplu, dacă am dori să evaluăm o terapie nou dezvoltată pentru sindromul imunodeficienţei dobândite (SIDA), am fi dispuşi să avem în studiul nostru un grup de pacienţi cu SIDA care nu au fost trataţi? Răspunsul este clar nu; am compara terapia nou dezvoltată cu un regim recomandat în prezent, care ar fi în mod clar mai bine decât nicio terapie.

Să ne întoarcem acum la unele dintre problemele care trebuie luate în considerare în proiectarea studiilor randomizate. Principalul dintre ele este specificarea studiului „braţe" sau tratamente. Acestea trebuie precizate clar cu criterii pentru măsurarea lor, precum şi durata tratamentelor şi cât va dura studiul. În primul rând, să începem cu cine este eligibil pentru a fi studiat.

Selectarea Subiectelor

Criteriile pentru a determina cine va sau nu va fi inclus în studiu trebuie precizate cu mare precizie şi *în scris înainte de începerea studiului.* Un test excelent al caracterului adecvat al acestor criterii scrise este să ne întrebăm: dacă ne-am precizat criteriile în scris şi cineva care nu este implicat în studiu iese pe stradă şi aplică criteriile noastre aceleiaşi populaţii, va selecta acea persoană aceiaşi subiecţi pe care i-am fi selectat? Nu ar trebui să existe niciun element de luare a deciziilor subiective din partea investigatorului în a decide cine este inclus sau nu în studiu. Orice procedură de studiu trebuie, în principiu, să fie replicabilă de către alţii, aşa cum este cazul experimentelor de laborator. În mod clar, acest lucru este mai uşor de spus decât de făcut, deoarece în studiile randomizate avem de-a face adesea cu populaţii relativ mari. Principiul este totuşi important şi, prin urmare, criteriile de selecţie trebuie precizate cu precizie.

Alocarea subiecților grupurilor de tratament fără randomizare

Înainte de a discuta despre procesul de randomizare, să ne întrebăm dacă ar putea exista unele alternative la randomizare care ar putea fi utilizate.

STUDII FĂRĂ COMPARAȚIE

Prima alternativă posibilă este *studiul de caz* sau *seria de caz* (aşa cum a fost prezentat în Capitolul 7) . În acest tip de studiu, nu se face nicio comparaţie cu un grup netratat sau cu un grup care primeşte alt tratament. Următoarea poveste a fost spusă de Dr. Earl Peacock când era preşedinte al Departamentului de Chirurgie de la Universitatea din Arizona:

Într-o zi, când eram student la medicină, un chirurg foarte important din Boston a vizitat şcoala şi a livrat un tratat grozav despre un număr mare de pacienţi care au suferit cu succes operaţii de reconstrucţie vasculară. La sfârşitul prelegerii, un tânăr student din fundul sălii a întrebat timid: „Ai vreun control?" Ei bine, marele chirurg s-a ridicat la înălţimea lui, a lovit biroul şi a spus: „Vrei să spui că nu am operat jumătate dintre pacienţi?" Sala a devenit foarte liniştită atunci. Vocea din spatele camerei a răspuns foarte ezitant: „Da, asta am avut în minte." Apoi pumnul vizitatorului a căzut într-adevăr în jos în timp ce a tunat: „Desigur că nu. Asta ar fi condamnat jumătate dintre ei la moarte." Doamne, atunci era linişte şi abia se auzea vocea mică întrebând: „Care jumătate? " [7]

Problema comparaţiei este importantă pentru că dorim să putem deriva o inferenţă cauzală cu privire la relaţia dintre un tratament şi rezultatul ulterior. Problema deducerii unei relaţii cauzale dintr-o succesiune de evenimente fără nicio comparaţie este demonstrată într-o poveste citată de Ederer. [8]

În timpul celui de-al Doilea Război Mondial, salvatori, săpat în ruinele unei case de apartamente aruncate în aer în bombardamentul londonez, au găsit un bătrân întins gol într-o cadă, pe deplin conştient. El le-a spus salvatorilor săi: „Ştiţi, aceasta a fost cea mai uimitoare experienţă pe care am avut-o vreodată. Când am scos ştecherul şi apa a început să coboare, toată casa a explodat."

Problema exemplificată de această poveste este: Dacă administrăm un medicament şi pacientul se îmbunătăţeşte, putem atribui îmbunătăţirea administrării acelui medicament? Profesorul Hugo Muensch de la

Universitatea Harvard şi-a articulat a doua lege: „Rezultatele pot fi întotdeauna îmbunătăţite prin omiterea controalelor”. [9]

STUDII CU COMPARAŢIE

Prin urmare, dacă recunoaştem necesitatea ca studiul nostru să includă un anumit tip de comparaţie, care sunt proiectele posibile?

Controale istorice

Am putea folosi un grup de comparaţie din trecut, numit *controale istorice*. Avem astăzi o terapie despre care credem că va fi destul de eficientă şi am dori să o testăm pe un grup de pacienţi; ştim că avem nevoie de un grup de comparaţie. Deci, pentru comparaţie, vom reveni la evidenţele pacienţilor cu aceeaşi boală care au fost trataţi înainte ca noua terapie să devină disponibilă. Acest tip de design pare în mod inerent simplu şi atractiv.

Care sunt problemele în utilizarea controalelor istorice? În primul rând, dacă astăzi decidem să realizăm studiul descris mai devreme, putem pune la punct un sistem foarte meticulos de colectare a datelor de la pacienţii trataţi în prezent. Dar, desigur, nu putem face asta pentru pacienţii care au fost trataţi în trecut, pentru care trebuie să extragem date din fişele medicale care sunt probabil utile pentru gestionarea îngrijirii individuale, dar sunt pline de erori şi omisiuni atunci când sunt utilizate în scopuri de cercetare. În consecinţă, dacă la sfârşitul studiului găsim o diferenţă de rezultat între pacienţii trataţi în perioada incipientă (controale istorice) şi pacienţii trataţi în perioada ulterioară (actuală), nu vom şti dacă a existat o diferenţă reală de rezultat sau dacă diferenţa observată s-a datorat doar unei diferenţe în calitatea colectării datelor. Datele obţinute de la grupurile de studiu trebuie să fie comparabile ca natură şi calitate; în studiile care utilizează controale istorice, acest lucru nu este adesea cazul.

A doua problemă este că, dacă observăm o diferenţă de rezultat între grupul timpuriu şi cel mai târziu, nu vom fi siguri că diferenţa se datorează terapiei, deoarece multe lucruri, altele decât terapia, se schimbă în timpul calendaristic (de exemplu, terapia auxiliară de susţinere, condiţiile de viaţă, alimentaţia şi stilul de viaţă). Acest lucru este adesea denumit „schimbări seculare”. Prin urmare, dacă observăm o diferenţă şi dacă am exclus diferenţele de calitate a datelor ca motiv pentru diferenţa observată, nu vom şti dacă diferenţa este rezultatul medicamentului pe care îl studiem sau al altor modificări care au loc în mulţi alţi factori care pot fi asociaţi cu rezultatul în timpul calendaristic.

Cu toate acestea, uneori, acest tip de design poate fi util. De exemplu, atunci când o boală este în mod uniform fatală şi un nou medicament devine disponibil, o scădere a mortalităţii cazurilor care este paralelă cu utilizarea medicamentului ar susţine puternic concluzia că noul medicament are un efect. Exemplele includ descoperirea insulinei pentru tratarea diabetului, a penicilinei pentru tratarea infecţiilor grave şi a inhibitorilor de tirozin kinază (TKI) cum ar fi imatinib (Gleevec) pentru a trata leucemia mielocitate cronică. Cu toate acestea, ar trebui să fie exclusă posibilitatea ca declinul să fi rezultat din alte modificări ale mediului.

Controale nerandomizate simultane

Datorită importanţei problemelor create de controalele istorice şi a dificultăţilor de a face faţă schimbărilor de-a lungul timpului calendaristic, o abordare alternativă este utilizarea controalelor simultane care nu sunt selectate într-o manieră aleatorie. Problema cu selectarea controalelor simultane într-o manieră nerandomizată este ilustrată de următoarea poveste:

Un căpitan de mare a primit mostre de pastile anti-greaţă pentru a le testa în timpul unei călătorii. Necesitatea controalelor i-a fost explicată cu atenţie. La întoarcerea navei, căpitanul a raportat cu entuziasm rezultatele. „Practic, fiecare dintre controale era bolnav şi niciunul dintre subiecţi nu a avut probleme. Lucruri cu adevărat minunate.” Un sceptic a întrebat cum a ales controalele şi subiecţii. „Oh, le-am dat lucrurile marinarilor mei şi am folosit pasagerii drept comenzi.” [10]

Există o serie de abordări posibile pentru selectarea controalelor într-un astfel de mod nerandomizat. Una este de a repartiza pacienţii până în ziua în care pacientul este internat în spital: de exemplu, dacă internarea are loc într-o zi impară a lunii, pacientul este în grupa A şi dacă internarea este într-o zi pară a lunii pacientul se află în grupa B. Într-un studiu de terapie anticoagulantă după cel de-al Doilea Război Mondial, în care această zi a lunii s-a descoperit că au fost internaţi mai mulţi pacienţi decât era de aşteptat. zile impare. Anchetatorii au raportat că „pe măsură ce medicii au observat beneficiile terapiei anticoagulante, au accelerat, acolo unde a fost fezabil, spitalizarea acelor pacienţi... care ar fi fost internaţi în mod obişnuit într-o zi pară, pentru a aduce cât mai mulţi posibil în termenul limită al zilelor impare”. [11]

Problema aici este că sistemul de atribuire era

previzibil: era posibil ca medicii să ştie care va fi repartizarea următorului pacient. Scopul randomizării este acela de a elimina posibilitatea ca investigatorul să ştie care va fi alocarea următorului pacient, deoarece astfel de cunoştinţe introduce posibilitatea unei părtiniri din partea investigatorului cu privire la grupul de tratament căruia îi va fi repartizat fiecare participant.

Cu mulţi ani în urmă a fost efectuat un studiu privind efectele vaccinării cu bacilul Calmette-Guerin (BCG) împotriva tuberculozei la copiii din familiile cu tuberculoză din New York City. [12] Medicilor li s-a spus să împartă grupul de copii eligibili într-un grup pentru a fi imunizaţi şi un grup de comparaţie sau de control care nu au fost imunizaţi. După cum se vede în Tabelul 10.1 , mortalitatea prin tuberculoză a fost de aproape cinci ori mai mare la martori decât la copiii vaccinaţi. Cu toate acestea, după cum au scris anchetatorii:

Experienţa ulterioară a arătat că prin această metodă de selecţie, tendinţa a fost de a inocula copiii părinţilor mai inteligenţi şi cooperanţi şi de a păstra copiii părinţilor necooperanţi ca control. Probabil că aceasta a fost o eroare considerabilă, deoarece părintele cooperant nu numai că va păstra măsuri de precauţie mai atente, dar va aduce copilul mai regulat la clinică pentru instruire cu privire la îngrijirea şi hrănirea copilului. [12]

Recunoscând că vaccinările au fost efectuate selectiv la copiii din familii care aveau mai multe şanse de a fi conştienţi de sănătate şi problemele conexe, anchetatorii au realizat că este posibil ca rata mortalităţii prin tuberculoză să fie mai mică în grupul vaccinat nu din cauza vaccinării în sine, ci pentru că aceşti copii au fost selectaţi din familii mai conştiente de sănătate, care aveau un risc mai scăzut de mortalitate prin tuberculoză sau fără vaccinare. Pentru a rezolva această problemă, a fost făcută o schimbare în designul studiului: copiii alternativi au fost vaccinaţi, iar restul au servit drept martori. Aceasta nu constituie randomizare, dar a fost o îmbunătăţire marcată faţă de designul iniţial. După cum se vede în Tabelul 10.2 , acum nu a existat nicio diferenţă între grupuri.

Alocarea subiecților utilizând randomizarea

Având în vedere problemele discutate, randomizarea este cea mai bună abordare în proiectarea unui studiu. Randomizarea înseamnă, de fapt, aruncarea unei monede pentru a decide repartizarea unui pacient într-un grup de studiu. Elementul critic al randomizării este impredictibilitatea următoarei sarcini . Fig. 10.2 prezintă o bandă desenată citată de Ederer pentru a demonstra problema predictibilităţii următoarei sarcini. [13]

Cum se realizează randomizarea? Deşi în prezent alocarea aleatorie se face de obicei prin programe de calculator, ocazional randomizarea manuală este folosită fie ca o rezervă pentru atribuirea generaţiei de computere, fie atunci când accesul la un computer este limitat. În acest exemplu ipotetic de atribuire manuală, folosim o selecţie dintr-un tabel de numere aleatorii

TABELUL 10.1 Rezultatele unui studiu de vaccinare cu Bacil Calmette-Guerin: I

	Nr. de copii	DECES TUBERCULOZĂ	
		Număr	%
Vaccinat	445	3	0,67
Controale	545	18	3.30

Date de la Levine MI, Sackett MF. Rezultatele imunizării BCG în New York City. *Sunt Rev Tuberculoza.* 1946;53:517-532.

TABELUL 10.2 Rezultatele unui studiu de vaccinare cu Bacil Calmette-Guerin: II

	Nr. de copii	DECES TUBERCULOZĂ	
		Număr	%
Vaccinat	556	8	1.44
Controale	528	8	1,52

Date de la Levine MI, Sackett MF. Rezultatele imunizării BCG în New York City. *Sunt Rev Tuberculoza.* 1946;53:517-532.

Fig. 10.2 Cum să preziceți următoarea alocație de tratament a pacientului într-un studiu randomizat. (ARAHIDE © UFS. Retipărit cu permisiunea.)

TABELUL 10.3 **Tabelul numerelor aleatorii**

	00-04	05-09	10-14	15-19
00	56348	01458	36236	07253
01	09372	27651	30103	37004
02	44782	54023	61355	71692
03	04383	90952	57204	57810
04	98190	89997	98839	76129
05	16263	35632	88105	59090
06	62032	90741	13468	02647
07	48457	78538	22759	12188
08	36782	06157	73084	48094
09	63302	55103	19703	74741

CASETA 10.1 EXEMPLE DE UTILIZARE A UNUI TABEL DE NUMERE ALEATORII PENTRU ALOCAREA PACIENȚILOR GRUPURILOR DE TRATAMENT ÎNTR-UN TREL ALEATORIT

Dacă intenționăm să comparăm două grupuri:

- Decidem că cifrele pare desemnează tratamentul A, cifrele impare desemnează tratamentul B *sau*
- Decidem că cifrele 0-4 desemnează tratamentul A, cifrele 5-9 desemnează tratamentul B

Dacă intenționăm să comparăm trei grupuri:

- Decidem că cifrele 1-3 desemnează tratamentul A, cifrele 4-6 desemnează tratamentul B, cifrele 7-9 desemnează tratamentul C și cifra 0 ar fi ignorată

(Tabelul 10.3). (Asemenea tabele cu numere aleatoare sunt disponibile într-o anexă în majoritatea manualelor de statistică sau pot fi generate pe computere.)

În primul rând, cum privim Tabelul 10.3 ? Reţineţi că tabelul este împărţit în 10 rânduri şi 4 coloane numerotate (numerele rândurilor apar în coloanele din stânga). Coloanele sunt numerotate în partea de sus, 00-04, 05-09 şi aşa mai departe. Aceasta înseamnă că numărul din coloana 00 este 5, numărul din coloana 01 este 6, numărul din coloana 03 este 3 etc. În mod similar, rândurile sunt numerotate de-a lungul stângi, 00, 01, 02 şi aşa mai departe. Astfel, este posibil să faceţi referire la orice cifră din tabel dând numerele coloanei şi rândurilor acesteia. Acest lucru este important dacă calitatea procesului de randomizare urmează să fie verificată de un străin. Cum folosim acest tabel? Să spunem că realizăm un studiu în care vor exista două grupe: terapia A şi terapia B. În acest exemplu, vom considera fiecare număr impar o atribuire lui A şi fiecare număr par o atribuire lui B. Închidem ochii şi punem un deget oriunde pe tabel şi notăm numărul coloanei şi rândului care a fost punctul nostru de plecare. De asemenea, notăm direcţia în care ne vom deplasa în tabel din acel punct de plecare (orizontal la dreapta, orizontal la stânga, în sus sau în jos). Să presupunem că indicăm „5” la intersecţia coloanei 07 şi rândului 07 şi ne deplasăm orizontal la dreapta. Primul pacient, deci, este desemnat printr-un număr impar, 5, şi va primi terapia A. Al doilea pacient este, de asemenea, desemnat printr-un număr impar, 3, şi va primi terapia A. Al treilea este desemnat printr-un număr par, 8, şi va primi terapia B şi aşa mai departe. Reţineţi că următoarea repartizare a pacientului nu este previzibilă; *nu* este o alternanţă strictă, care ar fi

previzibilă şi, prin urmare, supusă părtinirii investigatorului, cu bună ştiinţă sau fără să ştie.

Există multe modalităţi de utilizare a unui tabel cu numere aleatorii pentru alocarea pacienţilor în grupuri de tratament într-un studiu randomizat (Caseta 10.1). Deşi multe abordări sunt valide, punctul important este de a preciza *în scris* orice abordare este selectată pentru utilizare, înainte de a începe efectiv randomizarea.

După ce am decis conceptual cum să folosim numerele aleatorii pentru alocarea pacienţilor, cum luăm o decizie practică cu privire la pacienţii care primesc ce terapie? Să presupunem, de exemplu, că s-a luat decizia că cifrele impare vor desemna atribuirea tratamentului A şi cifrele pare vor desemna tratamentul B. Alocarea de tratament care este desemnată prin numărul aleatoriu este scrisă pe un card, iar acest card este plasat într-un plic opac. Fiecare plic este etichetat pe exterior: Pacientul 1, Pacientul 2, Pacientul 3 şi aşa mai departe, pentru a se potrivi cu secvenţa în care pacienţii sunt înscrişi în studiu De exemplu, dacă primul număr aleator este 2, în primul plic ar fi plasat un card pentru terapia B; dacă următorul număr aleator este 7, un card pentru terapia A în al doilea şi aşa mai departe, aşa cum este determinat de numerele aleatoare.

Plicurile sunt apoi sigilate. Când primul pacient este înrolat, se deschide plicul 1 şi se citeşte sarcina; acest proces se repetă pentru fiecare dintre pacienţii rămaşi din studiu.

Cu toate acestea, acest proces nu este sigur. Următoarea anecdotă ilustrează necesitatea unui control atent al calităţii oricărui studiu randomizat:

Într-un studiu randomizat care a comparat mastectomia radicală cu cea simplă pentru cancerul de sân, unul dintre chirurgii participanţi a fost convins că mastectomia radicală este tratamentul de elecţie şi nu s-a putut împăca cu efectuarea mastectomiei simple pe niciunul dintre pacienţii săi care au fost incluşi în studiu. Când a fost efectuată randomizarea pentru pacienţii săi şi a fost deschis un plic care indica mastectomia simplă pentru următoarea sarcină, el a lăsat plicul deoparte şi a continuat să deschidă plicurile până ajungea la unul cu o sarcină de mastectomie radicală.

Ceea ce se reflectă aici este conflictul trăit de mulţi clinicieni care îşi înscriu proprii pacienţi în studii randomizate. Pe de o parte, clinicianul are obligaţia de a face tot ce poate pentru pacient; pe de altă parte, atunci când un clinician participă la un studiu clinic, i se cere, de fapt, să se îndepărteze de rolul obişnuit de luare a deciziilor şi, în esenţă, „să arunce o monedă" pentru a decide ce terapie va primi pacientul. Astfel, există adesea un conflict subiacent între rolul clinicianului şi rolul medicului care participă la un studiu clinic şi, ca rezultat, pot apărea părtiniri neintenţionate.

Aceasta este o problemă atât de comună, în special în studiile mari, multicentrate, încât randomizarea nu este efectuată de fiecare centru clinic participant; mai degrabă, este realizat de un centru imparţial de coordonare şi statistică. Atunci când un pacient nou este înregistrat la un centru clinic, se apelează la centrul coordonator sau se descarcă o misiune de către centrul coordonator. O repartizare randomizată este apoi făcută pentru acel pacient de către centrul coordonator, iar atribuirea este notă atât în locaţiile clinice, cât şi în cele centralizate.

Ce sperăm să realizăm prin randomizare? Dacă randomizăm corect, obţinem nonpredictibilitatea următoarei sarcini; nu trebuie să ne îngrijorăm că orice prejudecată subiectivă a investigatorilor, fie evidentă, fie ascunsă, poate fi introdusă în procesul de selecţie a - pacienţilor pentru un grup de tratament sau altul. În plus, dacă studiul este suficient de mare şi există destui participanţi, sperăm că randomizarea va creşte probabilitatea ca grupurile să fie comparabile între ele în ceea ce priveşte caracteristicile care ne pot preocupa, cum ar fi sexul, vârsta, rasa şi severitatea bolii - toţi factori care pot afecta prognosticul. Randomizarea nu este o garanţie a comparabilităţii, deoarece şansa poate juca un rol în procesul de atribuire aleatorie a tratamentului. Cu toate acestea, dacă grupurile de tratament care sunt randomizate sunt suficient de mari şi procedura de randomizare este lipsită de părtinire, acestea vor tinde să fie similare.

Fig. 10.3 prezintă un exemplu ipotetic al efectului lipsei de comparabilitate asupra unei comparaţii a ratelor de mortalitate ale grupurilor studiate. Să presupunem o populaţie de studiu de 2.000 de subiecţi cu infarct miocardic, dintre care jumătate primesc o intervenţie şi cealaltă jumătate nu. Să presupunem în continuare că din cei 2.000 de pacienţi, 700 au o aritmie şi 1.300 nu. Letalitatea de caz la pacienţii cu aritmie este de 50%, iar la pacienţii fără aritmie este de 10%.

Să ne uităm la studiul nerandomizat din partea stângă a Fig. 10.3 . Deoarece nu există randomizare, grupurile de intervenţie pot să nu fie comparabile în proporţia de pacienţi care au aritmie. Poate că 200 din grupul de

intervenţie pot avea aritmie (cu o letalitate de 50%) şi 500 din grupul fără intervenţie pot avea aritmie (cu 50% fatalitate). Letalitatea de caz rezultată va fi de 18% în grupul de intervenţie şi de 30% în grupul fără intervenţie. S-ar putea să fim tentaţi

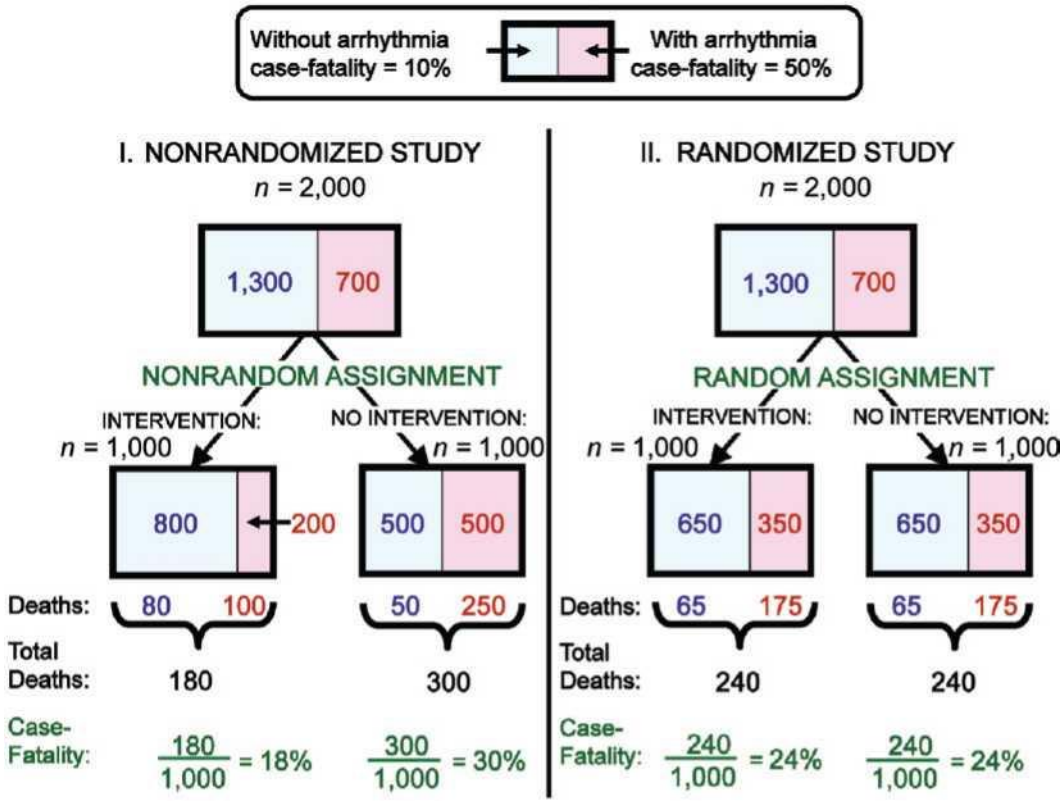


Fig. 10.3 Nonrandomized versus randomized studies. *I*, If the study is not randomized, the proportions of patients with arrhythmia in the two intervention groups may differ. In this example, individuals with arrhythmia are less likely to receive the intervention than individuals without arrhythmia. *II*, If the study is randomized, the proportions of patients with arrhythmia in the two intervention groups are more likely to be similar.

concluziona că intervenţia este mai eficientă decât a nu interveni.

Cu toate acestea, să ne uităm acum la studiul randomizat din partea dreaptă a Fig. 10.3 . După cum se vede aici, grupurile sunt comparabile, aşa cum este probabil să se întâmple atunci când randomizăm, astfel încât 350 din cei 1.000 de pacienţi din grupul de intervenţie şi 350 din cei 1.000 de pacienţi din grupul fără intervenţie au aritmie. Când se calculează mortalitatea pentru acest exemplu, este de 24% în ambele grupuri. Astfel, diferenţa observată între intervenţie şi nicio intervenţie atunci când grupurile nu au fost comparabile în ceea ce priveşte aritmia sa datorat în întregime necomparabilităţii şi nu oricăror efecte ale intervenţiei în sine. (Vă rugăm să reţineţi că, deşi Smochin. 10.3 arată 1.000 de participanţi atât în grupul de intervenţie, cât şi în grupul fără intervenţie, randomizarea nu *garantează* un număr egal de participanţi în fiecare grup; cu toate acestea, cu un număr mare, în medie cele două grupuri vor fi în general comparabile.)

S-ar putea întreba, dacă suntem atât de preocupaţi de comparabilitatea grupurilor, de ce să nu potrivim grupurile în funcţie de variabilele specifice care ne preocupă, mai degrabă decât de randomizarea? Răspunsul este că putem potrivi numai variabilele despre care ştim şi pe care le putem măsura. Astfel, nu putem potrivi multe variabile care pot afecta prognosticul, cum ar fi constituţia genetică a unui individ, elementele statutului imunitar al unui individ sau alte variabile de care s-ar putea să nu fim conştienţi. În plus, dacă ne potrivim pe o anumită caracteristică, nu putem analiza asocierea acesteia cu rezultatul, deoarece cele două grupuri vor fi deja identice. Randomizarea creşte probabilitatea ca grupurile să fie

comparabile nu numai în ceea ce privește variabilele pe care le recunoaștem și pe care le putem măsura, ci și în ceea ce privește variabilele pe care este posibil să nu le recunoaștem, să nu le putem testa acum și să nu le putem măsura cu tehnologiile actuale. Cu toate acestea, la sfârșitul zilei, randomizarea nu poate garanta întotdeauna comparabilitatea grupurilor studiate. Putem analiza dacă există diferențe importante între cele două grupuri care pot fi asociate cu rezultatul studiului.

Care este scopul principal al randomizării?

Scopul principal al randomizării este de a preveni eventualele părtiniri din partea investigatorilor să influențeze repartizarea participanților la diferite grupuri de tratament. Atunci când participanții sunt repartizați aleatoriu în diferite grupuri de tratament, toate deciziile privind atribuirea tratamentului sunt eliminate de sub controlul anchetatorilor. Astfel, utilizarea randomizării este crucială pentru a proteja studiul de orice prejudecăți care ar putea fi introduse conștient sau subconștient de către investigator în procesul de atribuire.

După cum sa menționat anterior, deși randomizarea crește adesea comparabilitatea diferitelor grupuri de tratament, randomizarea nu garantează comparabilitatea. Un alt beneficiu al randomizării este că, în orice măsură contribuie la comparabilitate, această contribuție se aplică atât variabilelor pe care le putem măsura, cât și variabilelor pe care nu le putem măsura și de care poate nici măcar nu le cunoaștem, chiar dacă acestea pot fi importante în interpretarea constatărilor studiului.

Randomizare stratificată

Uneori putem fi deosebit de preocupați de comparabilitatea grupurilor în ceea ce privește una sau câteva caracteristici importante despre care credem cu tărie că pot influența prognosticul sau răspunsul la terapie în grupurile studiate, dar așa cum tocmai am spus, randomizarea nu asigură comparabilitatea. O opțiune care poate fi utilizată este *randomizarea stratificată,* o metodă de atribuire care poate fi de mare ajutor în creșterea probabilității de comparabilitate a grupurilor de studiu. În această secțiune, vom arăta cum este utilizată această metodă pentru a repartiza participanții la diferite grupuri de studiu.

De exemplu, să spunem că ne preocupă în special vârsta ca variabilă de prognostic: prognosticul este mult mai rău la pacienții mai în vârstă decât la cei mai tineri. Prin urmare, suntem îngrijorați că cele două grupuri de tratament sunt comparabile în ceea ce privește vârsta. Deși unul dintre beneficiile randomizării este că poate crește probabilitatea unei astfel de comparabilități, nu o garantează. Este încă posibil ca, după ce am randomizat, să descoperim, întâmplător, că cei mai mulți dintre pacienții mai în vârstă sunt într-un grup și cei mai mulți dintre pacienții mai tineri sunt în celălalt. Rezultatele noastre ar fi atunci imposibil de interpretat, deoarece pacienții cu risc mai mare ar fi grupați într-un grup și pacienții cu risc mai scăzut în celălalt. Orice diferență de rezultat între grupurile de intervenție poate fi apoi atribuită acestei diferențe în distribuțiile de vârstă ale celor două grupuri, mai degrabă decât efectelor intervenției.

În *randomizarea stratificată,* mai întâi stratificăm (strat = strat) populația noastră de studiu în funcție de fiecare variabilă pe care o considerăm importantă și apoi randomizăm participanții în grupuri de tratament din fiecare strat.

Să luăm în considerare exemplul prezentat în Fig. 10.4 . Studiem 1.000 de pacienți și suntem îngrijorați de faptul că sexul și vârsta sunt determinanți importanți ai prognosticului. Dacă facem randomizare, nu știm care ar putea fi componența grupurilor în ceea ce privește sexul și vârsta; prin urmare decidem să folosim randomizarea stratificată.

Mai întâi, stratificăm cei 1.000 de pacienți după sex în 600 de bărbați și 400 de femei. Apoi stratificăm separat bărbații după vârstă și femelele după vârstă. Acum avem patru grupuri (straturi): masculi mai tineri, masculi mai în vârstă, femele mai tinere și femele mai în vârstă. Acum facem randomizare *în cadrul fiecărui grup (strat),* iar rezultatul este un nou grup de tratament și un grup de tratament actual pentru fiecare dintre cele patru grupuri. Ca și în cazul randomizării fără stratificare, ajungem la două grupuri de intervenție, dar după ce au stratificat inițial grupurile, creștem probabilitatea ca cele două grupuri să fie comparabile în ceea ce privește sexul și vârsta. (Ca în Fig. 10.3 , Fig. 10.4 arată că randomizarea are ca rezultat un număr egal de participanți în fiecare grup de tratament, deși acest rezultat *nu este* garantat de randomizare.)

Colectarea datelor pe subiecți

După cum sa menţionat mai devreme, este esenţial ca datele colectate pentru fiecare dintre grupurile de studiu să fie de aceeaşi calitate. Nu dorim ca diferenţele de rezultate între grupuri să se datoreze diferenţelor în calitatea sau completitudinea datelor care au fost colectate în

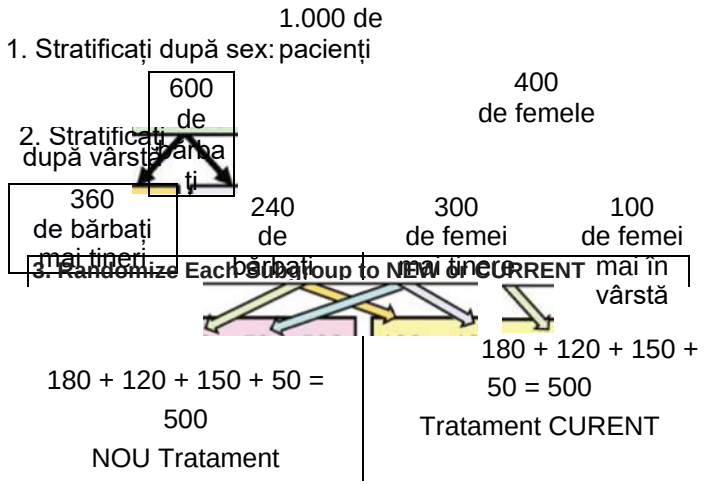


Fig. 10.4 Example of stratified randomization. See discussion in text.

grupuri de studiu. Să luăm în considerare câteva dintre variabilele despre care trebuie obținute date asupra subiecților.

TRATAMENT (ATRIBUIT ȘI PRIMIT)

Ce date sunt necesare? În primul rând, trebuie să știm în ce grup de tratament i-a fost repartizat pacientul. În plus, trebuie să știm ce terapie a primit *de fapt* pacientul . Este important de știut, de exemplu, dacă pacientul a fost desemnat să primească tratamentul A, dar nu a respectat. Un pacient poate fi de acord să fie randomizat, dar ulterior se poate răzgândi și refuza să se conformeze. Dimpotrivă, este, de asemenea, clar important să se știe dacă un pacient care nu a fost desemnat să primească tratamentul A poate fi luat singur tratamentul A, adesea fără ca anchetatorii să știe.

REZULTAT

Necesitatea unor măsurători comparabile în toate grupurile de studiu este deosebit de adevărată pentru măsurătorile rezultatului. Astfel de măsurători includ atât îmbunătățirea (efectul dorit), cât și orice efecte secundare care pot apărea. Prin urmare, este nevoie de criterii declarate în mod explicit pentru ca toate rezultatele să fie măsurate într-un studiu. Odată ce criteriile sunt precizate în mod explicit, trebuie să fim siguri că sunt măsurate în mod comparabil în toate grupurile de studiu. În special, trebuie evitată capcana potențială a rezultatelor măsurate cu mai multă atenție la cei care primesc un medicament nou decât la cei care primesc terapia disponibilă în prezent. Orbirea (mascarea), discutată mai târziu, poate preveni o mare parte din această problemă, dar deoarece orbirea nu este întotdeauna posibilă, trebuie acordată atenție asigurării comparabilității măsurătorilor și a calității datelor în toate grupurile de studiu.

Rezultatul mortalității pentru toate cauzele („Public Rezultatul de sănătate")

Ocazional, un medicament sau o strategie preventivă a mortalității care este eficientă în ceea ce privește rezultatul principal de interes nu crește supraviețuirea fără evenimente . De exemplu, în perioada de urmărire de 13 ani a studiului european randomizat de screening pentru cancerul de prostată, a existat o reducere cu aproximativ 27% a mortalității prin cancer de prostată. [14] Cu toate acestea, mortalitatea generală (cunoscută și ca „rezultat de sănătate publică") a fost similară în cele două grupuri de studiu, sugerând astfel că eficacitatea screening-ului în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză a fost nulă.

PROFIL PROGNOSTIC LA INTRARE

Dacă cunoaștem factorii de risc pentru un rezultat prost, dorim să verificăm că randomizarea a oferit o similitudine rezonabilă între cele două grupuri în ceea ce privește acești factori de risc. De exemplu, dacă vârsta este un factor de risc semnificativ, am dori să știm că randomizarea a dus la grupuri care sunt comparabile pentru vârstă. Datele pentru factorii de prognostic trebuie obținute în momentul intrării subiectului în studiu și apoi cele două (sau mai multe) grupuri pot fi comparate cu privire la acești factori la

momentul inițial (adică, înainte de furnizarea tratamentului). O altă strategie de evaluare a comparabilității este de a examina un rezultat care nu are nicio legătură cu tratamentul care este evaluat. De exemplu, dacă obiectivul studiului randomizat este de a evalua un nou medicament pentru migrene, este de așteptat ca mortalitatea prin cancer să fie similară în cele două grupuri.

MASCARE (ORBIRE)

Mascarea presupune mai multe componente: În primul rând, am dori ca subiecții să nu știe în ce grup sunt repartizați. Acest lucru este de o importanță deosebită atunci când rezultatul este o măsură subiectivă, cum ar fi severitatea auto-raportată a durerii de cap sau a durerii de spate. Dacă pacientul știe că primește o nouă terapie, entuziasmul și anumiți factori psihologici din partea pacientului pot opera pentru a provoca un răspuns pozitiv chiar dacă terapia în sine nu a avut un efect biologic sau clinic pozitiv.

Cum pot fi mascati subiectii? O modalitate este utilizarea unui *placebo,* o substanță inertă care arată, are gust și miroase ca agentul activ. Cu toate acestea, utilizarea unui placebo nu garantează automat că pacienții sunt mascați (orbiți). Unii participanți pot încerca să stabilească dacă iau placebo sau medicamentul activ. De exemplu, într-un studiu randomizat de vitamina C pentru răceală, pacienții au fost orbiți prin utilizarea unui placebo și apoi au fost întrebați dacă știu sau suspectează ce medicament iau.

După cum se vede în Tabelul 10.4 , dintre cele 52 de persoane care au primit vitamina C și au fost dispuși să ghicească, 40 au declarat că au primit vitamina C. Din cele 50 care au primit placebo, 39 au spus că au primit placebo. De unde au știut? Muscaseră capsulă și puteau să-și dea seama după gustul amar. Are vreo diferență faptul că știau ei? Datele sugerează că rata răcelilor a fost mai mare la subiecții care au primit vitamina C, dar credeau că primesc placebo decât la subiecții care au primit placebo, dar credeau că primesc vitamina C. Prin urmare, trebuie să fim foarte îngrijorați de lipsa de mascare sau de orbire a subiecților și de efectele sale potențiale asupra rezultatelor studiului, în special atunci când avem de-a face cu obiective subiective.

Utilizarea unui placebo este, de asemenea, importantă pentru studiul ratelor efectelor secundare și reacțiilor.

Sănătatea Medicilor

TABELUL 10.4 Studiu randomizat cu vitamina C și placebo pentru răceala comună: rezultatele unui studiu cu chestionar pentru a determina dacă subiecții au suspectat ce agent li s-a administrat

Medicamentul real	SUSPECT DE DROG		Total
	Vitamina C	Placebo	
Vitamina C	40	12	52
Placebo	11	39	50
Total	51	51	102

P < .001

De la Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, et al. Acid ascorbic pentru raceala comuna. Un studiu profilactic și terapeutic. *JAMA.* 1975;231:1038. Copyright 1975, Asociația Medicală Americană.

TABELUL 10.5 Studiul de sănătate al medicilor: Efecte secundare în funcție de grupul de tratament

Efect secundar	Grupul de aspirină (%)	Grupul placebo (%)	*P*
Simptome [illegible] ulcer)	34.8	34.2	.48
Ulcere ale tractului	1.5	1.3	.08
Probleme de sângerare	27,0	20.4	< .00001

GI, gastrointestinal.

Date de la Comitetul de conducere al Physicians' Health Study Research Group. Raport final privind componenta de aspirina a studiului de sanatate a medicilor in curs. *N Engl J Med.* 1989;321:129-135. Copyright 1989, Massachusetts Medical Society. Toate drepturile rezervate.

Studiul a fost un studiu randomizat privind utilizarea aspirinei pentru prevenirea infarctului miocardic. Tabelul 10.5 prezintă efectele secundare care au fost raportate la grupurile care au primit aspirină și cei care au primit placebo în acest studiu.

Rețineți ratele ridicate de reacții raportate la persoanele care au primit placebo. Astfel, nu este suficient să spunem că 34% dintre persoanele care au primit aspirină au avut simptome gastrointestinale; ceea ce vrem cu adevărat să știm este măsura în care riscul de reacții adverse este crescut la persoanele care iau aspirină în comparație cu cei

care nu iau aspirină (adică, cei care iau placebo). Astfel, placebo joacă un rol major în identificarea atât a beneficiilor reale ale unui agent, cât şi a efectelor sale secundare. Uneori este posibil să se utilizeze un medicament atât în noua terapie, cât şi în grupurile placebo pentru a preveni apariţia celor mai evidente efecte secundare ale terapiei. În exemplul aspirinei, un inhibitor al pompei de protoni, care este o clasă de medicamente care este utilizată pentru a preveni simptomele gastrointestinale din excesul de acid, ar putea fi administrat ambelor grupuri randomizate, maschând astfel participanţii în ceea ce priveşte grupul căruia au fost alocaţi. Pe lângă orbirea subiecţilor, dorim şi să mascam (sau să orbim) observatorii sau colectorii de date în ceea ce priveşte grupul în care se află un pacient. Mascarea atât a participanţilor, cât şi a personalului de studiu se numeşte „dublu orb". În urmă cu câţiva ani, se desfăşura un studiu pentru a evalua unităţile de îngrijire coronariană în tratamentul infarctului miocardic. A fost planificat în felul următor:

Pacienţii care au îndeplinit criterii stricte pentru categoriile de infarct miocardic [trebuiau] să fie repartizaţi aleatoriu fie în grupul care a fost internat imediat în unitatea de îngrijire coronariană, fie în grupul care a fost returnat la domiciliu pentru îngrijire la domiciliu. Când au fost prezentate datele preliminare, a fost evident în fazele incipiente ale experimentului că grupul de pacienţi etichetaţi ca fiind internaţi în unitatea de îngrijire coronariană s-a descurcat ceva mai bine decât pacienţii trimişi acasă. Un entuziast pentru unităţile de îngrijire coronariană a fost fără compromisuri în insistenţa sa că experimentul nu a fost etic şi ar trebui încheiat şi că datele au arătat că toţi astfel de pacienţi ar trebui internaţi în unitatea de îngrijire coronariană. Statisticianul a dezvăluit apoi că titlurile coloanelor de date au fost schimbate şi că într-adevăr grupul de îngrijire la domiciliu părea să aibă un uşor avantaj. Entuziastul s-a răzgândit atunci şi nu a putut fi convins să declare lipsite de etică unităţile coronariene. [15]

Mesajul acestui exemplu este că fiecare dintre noi ajunge la orice studiu pe care îl desfăşurăm cu un anumit număr de prejudecăţi şi preconcepţii subconştiente sau conştiente. Metodele discutate în acest capitol şi Capitolul 11 sunt concepute pentru a proteja studiul de părtinirile anchetatorilor.

Ne vom referi acum la alte două aspecte ale designului trialurilor randomizate: modele încrucişate şi factoriale.

Crossover

O altă problemă importantă în studiile clinice este *încrucişarea.* Crossover-ul poate fi de două tipuri: planificat sau neplanificat.

Un *crossover planificat* este prezentat în Fig. 10.5 . În acest exemplu, un nou tratament este comparat cu tratamentul actual. Subiecţii sunt randomizaţi pentru un nou tratament sau un tratament curent (vezi Fig. 10.5A). După ce a fost observat pentru o anumită perioadă de timp la o terapie şi după ce sunt măsurate orice modificări (vezi Smochin. 10.5B), pacienţii sunt trecuţi la cealaltă terapie (vezi Fig. 10.5C). Ambele grupuri sunt apoi observate din nou pentru o anumită perioadă de timp (vezi Fig. 10.5D). Modificările la pacienţii din grupul 1 în timp ce aceştia urmează noul tratament pot fi comparate cu modificările la aceşti pacienţi în timpul tratamentului curent (vezi Fig. 10.5E). Modificările la pacienţii din grupul 2 în timpul tratamentului nou pot fi, de asemenea, comparate cu modificările la aceşti pacienţi în timpul tratamentului curent (vezi Fig. 10.5F). Astfel, fiecare pacient poate servi drept control propriu, menţinând constantă variaţia dintre indivizi în multe caracteristici care ar putea afecta o comparaţie a eficacităţii a doi agenţi.

Acest tip de design este foarte atractiv şi util cu condiţia să se ţină cont de anumite precauţii. Primul este cel al *transferului:* De exemplu, dacă un subiect este schimbat de la terapia A la terapia B şi observat în cadrul fiecărei terapii, observaţiile în cadrul terapiei B vor fi valabile numai dacă nu există un transfer rezidual de la terapia A. Trebuie să existe suficientă „perioadă de eliminare" pentru a fi sigur că niciuna dintre terapia A sau efectele acesteia nu rămâne înainte de începerea terapiei B. Pacienţii pot reacţiona diferit la prima terapie dată într-un studiu ca urmare a entuziasmului căruia i se acordă adesea unui nou studiu; acest entuziasm se poate diminua în timp. Prin urmare, dorim să fim siguri că orice diferenţe observate se datorează într-adevăr agenţilor evaluaţi şi nu vreunui efect al ordinii în care au fost administraţi. În cele din urmă, designul încrucişat planificat nu este în mod clar posibil dacă noua terapie este chirurgicală sau dacă noua terapie vindecă boala.

Un aspect mai important este cel al unui *crossover neplanificat.* Fig. 10.6A prezintă proiectarea unui studiu randomizat de bypass coronarian, comparându-l cu îngrijirea medicală pentru boala coronariană.

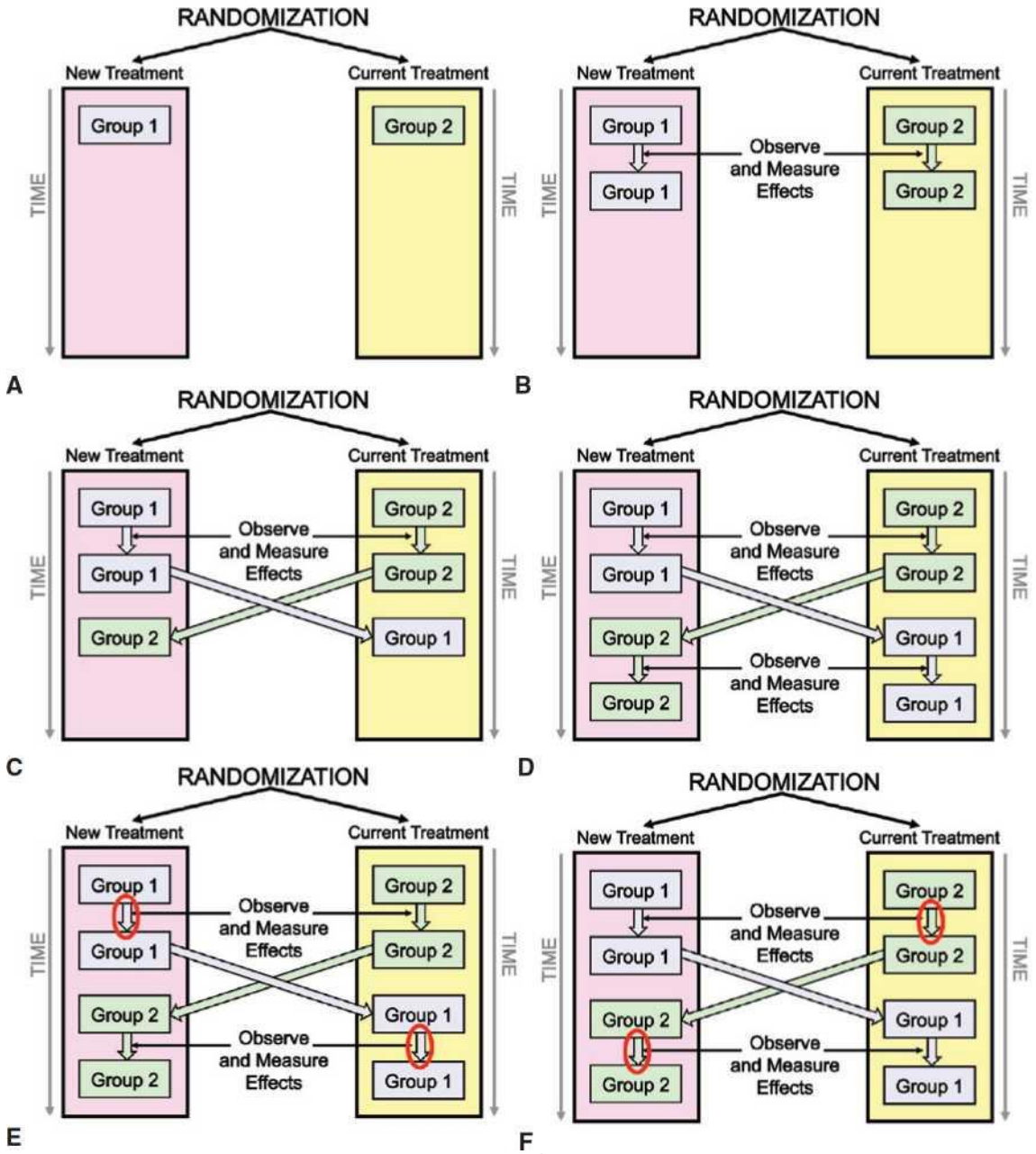


Fig. 10.5 (A—F) Proiectarea unei încercări **încrucișate planificate** . Vezi discuția în text.

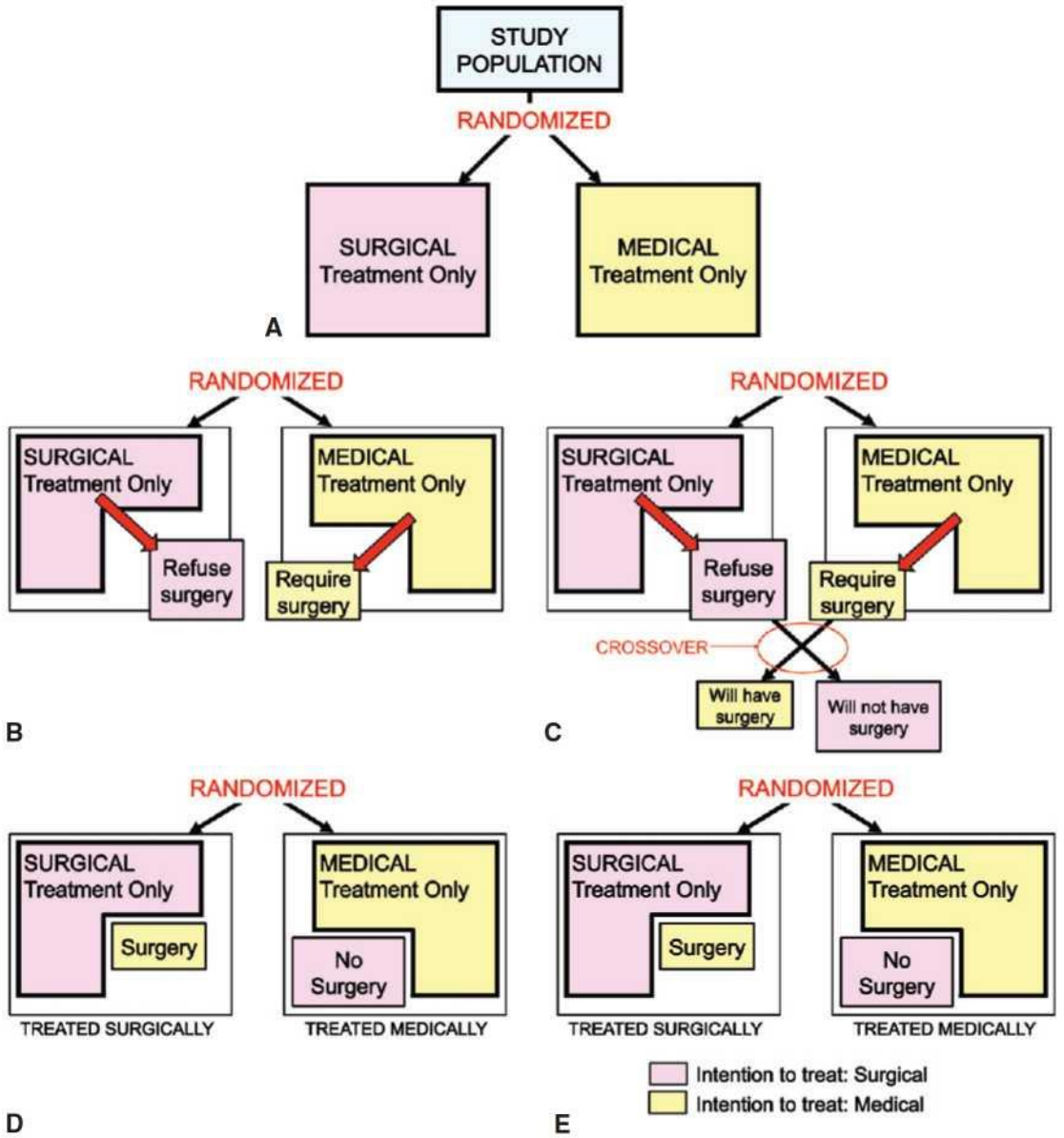


Fig. 10.6 (A—E) **Încrucișare neplanificată** într-un studiu al intervenției chirurgicale de bypass cardiac și utilizarea analizei intenție de tratare. (A) Design original al studiului. (B—D) Încrucișări neplanificate. (E) Utilizarea analizei intenția de a trata.

Randomizarea se realizează după obținerea consimțământului informat. Deși proiectarea inițială este simplă, în realitate, pot apărea încrucișări neplanificate. Unii subiecți randomizați pentru o operație de bypass pot începe să aibă gânduri secundare și să decidă să nu facă operația (vezi Fig. 10.6B). Prin urmare, acestea sunt încrucișate în grupul de îngrijire medicală (vezi Fig. 10.6C). În plus, starea unor subiecți alocați îngrijirii medicale poate începe să se deterioreze și poate fi necesară o intervenție chirurgicală de bypass urgent (vezi Fig. 10.6B)—acești subiecți sunt încrucișați de la grupul medical cu cel chirurgical (vezi Fig. 10.6C). Pacienții văzuți în stânga

în Fig. 10.6D sunt acum trataţi chirurgical, iar cei din dreapta din această figură sunt trataţi medical. Cei trataţi chirurgical includ unii care au fost randomizaţi pentru intervenţie chirurgicală (prezentaţi cu roz) şi alţii care au trecut la operaţie (prezentaţi cu galben). Cei trataţi medical includ unii care au fost randomizaţi pentru tratament medical (indicaţi cu galben) şi alţii care au trecut la tratament medical (prezentaţi cu roz).

Încrucişările neplanificate reprezintă o provocare serioasă în analiza datelor. Dacă analizăm în funcţie de atribuirea iniţială (numită *analiză intenţie de tratare),* vom include în lotul chirurgical câţiva pacienţi care au primit numai îngrijiri medicale, iar în grupul medical vom include câţiva pacienţi care au fost operaţi. Cu alte cuvinte, am compara pacienţii în funcţie de tratamentul la care au fost randomizaţi iniţial, indiferent de ce tratament a avut de fapt. Fig. 10.6E arată o analiză intenţie de tratare în care comparăm grupul în roz (randomizat la tratament chirurgical) cu grupul în galben (randomizat la tratament medical). Dacă, totuşi, analizăm în funcţie de tratamentul pe care îl primesc efectiv pacienţii *(ca analiză tratată),* vom fi rupt şi, prin urmare, am pierdut beneficiile randomizării.

Nu există o soluţie perfectă pentru această dilemă. Practica curentă este de a efectua analiza primară în funcţie de intenţia de a trata — în conformitate cu repartizarea originală randomizată. Sperăm că rezultatele altor comparaţii vor fi în concordanţă cu această abordare primară. Concluzia este că, deoarece nu există soluţii perfecte, numărul de treceri neplanificate trebuie menţinut la minimum. Evident, dacă analizăm în funcţie de randomizarea iniţială şi au existat multe încrucişări, interpretarea rezultatelor studiului va fi discutabilă. Dacă numărul de încrucişări devine mare, problema interpretării rezultatelor studiului poate deveni insurmontabilă.

Design factorial

O opţiune alternativă atractivă în proiectele de studiu discutate în aceste capitole este *proiectarea factorială.* Presupunând că două medicamente urmează să fie testate, rezultatele anticipate pentru cele două medicamente sunt diferite, iar modurile lor de acţiune sunt independente, se poate folosi din punct de vedere economic aceeaşi populaţie de studiu pentru testarea ambelor medicamente. Acest tip de proiectare factorială este prezentat în Fig. 10.7 .

Dacă efectele celor două tratamente sunt într-adevăr complet independente, am putea evalua efectele tratamentului A comparând rezultatele din celulele *a* + *c* cu rezultatele din celulele *b* + *d* (Fig. 10.8A). În mod similar, rezultatele pentru tratamentul B ar putea fi evaluate prin compararea efectelor din celulele *a* + *b* cu cele din celulele *c* + *d* (vezi Smochin. 10.8B). În cazul în care se decide încheierea studiului tratamentului A, acest proiect permite continuarea studiului pentru a determina efectele tratamentului B.

Un exemplu de proiectare factorială este văzut în Physicians' Health Study [16] Peste 22.000 de medici au fost randomizaţi folosind un design factorial 2 **X** 2 care a testat aspirina pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare şi beta-carotenul pentru prevenirea primară a cancerului. Fiecare medic a primit una dintre cele patru intervenţii posibile: atât aspirina, cât şi beta-carotenul, nici aspirina, nici beta-carotenul, aspirina şi beta-carotenul placebo sau beta-carotenul şi aspirina placebo. Cele patru grupuri rezultate sunt prezentate în Figurile. 10.9 şi 10.10 . Partea cu aspirina a studiului (Fig. 10.11A) a fost încheiată devreme, la sfatul consiliului extern de monitorizare a datelor, deoarece s-a observat o scădere semnificativă statistic cu 44% a riscului de prim infarct miocardic la grupul care a luat aspirină. Componenta beta-caroten randomizată (vezi Fig. 10.11B) a continuat până la data de finalizare programată iniţial. După 12 ani de suplimentare cu betacaroten, nu s-a observat niciun beneficiu sau rău în ceea ce priveşte incidenţa cancerului sau a bolilor de inimă sau a decesului din toate cauzele. Rapoartele ulterioare au arătat un risc mai mare de cancer cu beta caroten la fumători. [17]

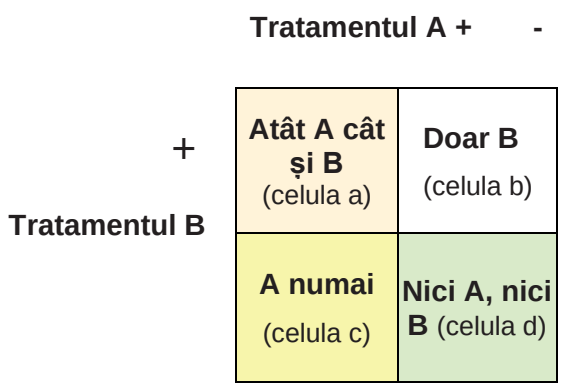
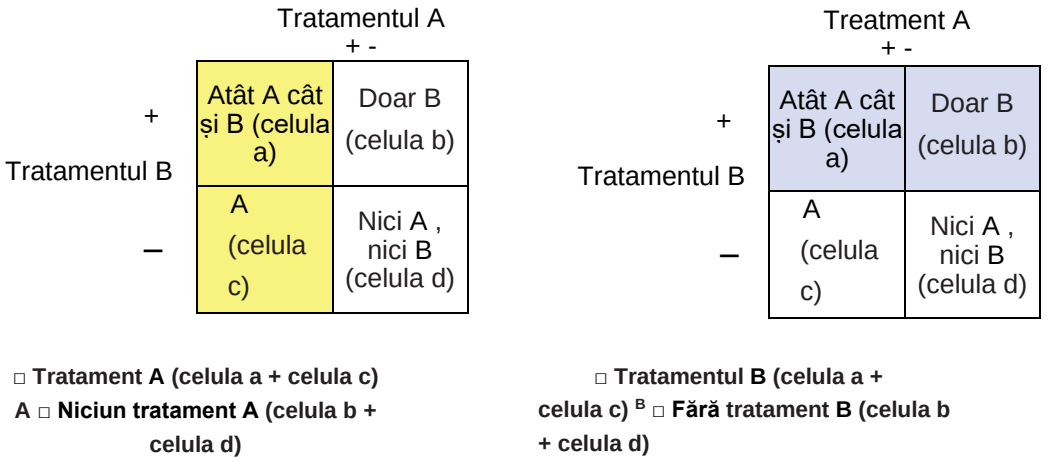


Fig. 10.7 Design factorial pentru studierea efectelor a două tratamente.



□ **Tratament A (celula a + celula c)** A □ **Niciun tratament A (celula b + celula d)**

□ **Tratamentul B (celula a + celula c)** B □ **Fără tratament B (celula b + celula d)**

Fig. 10.8 (A și B) Proiectare factorială. (A) Efectele tratamentului A *(celule portocalii)* față de niciun tratament A. (B) Efectele tratamentului B *(celule violete)* față de niciun tratament B.

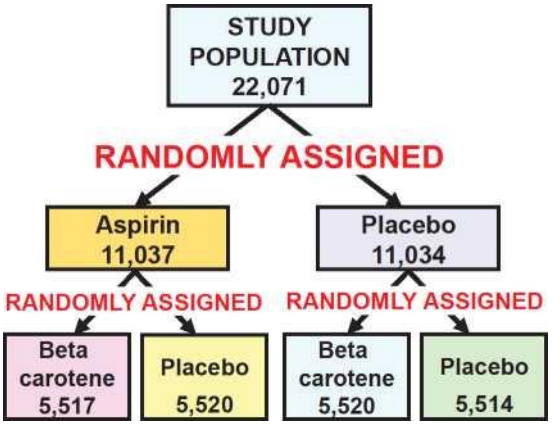


Fig. 10.9 Design factorial utilizat într-un studiu al aspirinei și beta carotenului.

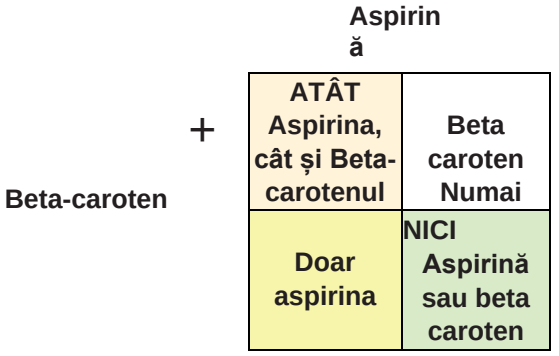
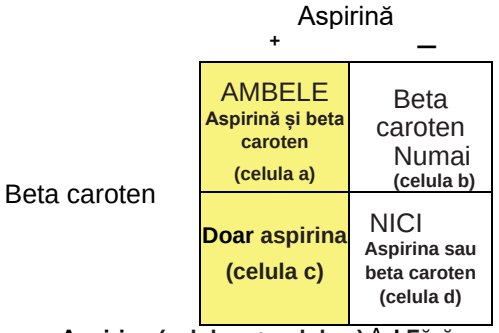
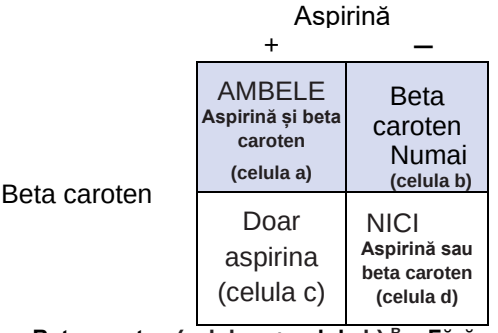


Fig. 10.10 Proiectarea factorială a studiului aspirinei și beta carotenului în format tabel 2 **x** 2.



□ **Aspirina (celula a + celula c)** A **d Fără aspirină (celula b + celula d)**



□ **Beta caroten (celula a + celula b)** B □ **Fără betacaroten (celula c + celula d)**

Fig. 10.11 (A și B) Proiectare factorială. (A) Efectele aspirinei *(celule portocalii)* față de lipsa aspirinei. (B) Efectele beta-carotenului *(celule violete)* față de lipsa beta-carotenului.

Nerespectarea

Pacienţii pot fi de acord să fie randomizaţi, dar după randomizare ei pot să nu respecte tratamentul atribuit. Nerespectarea poate fi deschisă sau ascunsă: pe de o parte, oamenii îşi pot exprima în mod deschis refuzul de a se conforma sau pot înceta să participe la studiu. Aceşti neconformători sunt, de asemenea, numiţi *abandonuri* de la studiu. Pe de altă parte, oamenii pot înceta să ia agentul desemnat fără a admite acest lucru investigatorului sau personalului studiului. Ori de câte ori este posibil, în studiu sunt incluse verificări cu privire la potenţiala neconformitate. Acestea pot include, de exemplu, teste de urină pentru agentul testat sau pentru unul dintre metaboliţii săi.

O altă problemă în studiile randomizate a fost numită *drop-in*. Pacienţii dintr-un grup pot lua din neatenţie agentul atribuit celuilalt grup. De exemplu, într-un studiu al efectului aspirinei pentru prevenirea infarctului miocardic, pacienţii au fost randomizaţi să utilizeze aspirină sau să nu aibă aspirină. Cu toate acestea, a apărut o problemă în sensul că, din cauza numărului mare de preparate fără prescripţie medicală care conţin aspirina, mulţi dintre pacienţii de control ar putea foarte bine să ia aspirină fără să ştie. Au fost întreprinşi doi paşi pentru a rezolva această problemă: (1) controalelor au fost furnizate liste de preparate fără prescripţie medicală care conţin aspirina pe care ar trebui să le evite şi (2) au fost efectuate teste de urină pentru salicilaţi atât în grupul cu aspirină, cât şi în grupul de control.

Efectul net al neconformităţii asupra rezultatelor studiului va fi reducerea oricăror diferenţe observate (adică, conducând diferenţa către nul), deoarece grupul de tratament va include pe unii care nu au primit terapia, iar grupul fără tratament poate include pe unii care au primit tratamentul. Astfel, grupurile vor fi mai puţin diferite din punct de vedere al terapiei decât ar fi fost dacă nu ar fi existat neconformitate, astfel încât chiar dacă există o diferenţă în efectele tratamentelor, aceasta va părea mult mai mică.

O abordare care a fost utilizată în Studiul de administrare a veteranilor privind tratamentul hipertensiunii arteriale a fost realizarea unui studiu pilot în care au fost identificaţi cei care respectă şi nu respectă. Atunci când studiul complet real a fost efectuat ulterior, populaţia de studiu a fost limitată la cei care au fost conformatori în timpul studiului pilot (uneori denumită „perioadă de rulare"). Problema cu această abordare este că, atunci când dorim să generalizăm din rezultatele unui astfel de studiu, putem face acest lucru doar altor populaţii de complianţi, care pot fi diferite de populaţia din orice comunitate liberă, care ar consta atât din complianţi, cât şi din noncompliers.

Tabelul 10.6 prezintă datele din Proiectul de medicamente coronariene raportate de Canner şi colegii de muncă. [18] Acest studiu a fost o comparaţie între clofibrat şi placebo pentru scăderea colesterolului. Tabelul prezintă mortalitatea în cele două grupe.

Nu a fost observată nicio diferenţă mare în ceea ce priveşte mortalitatea la 5 ani între cele două grupuri. Anchetatorii au speculat că, probabil, acesta a fost rezultatul faptului că pacienţii nu şi-au luat medicamentele. Tabelul 10.7 arată rezultatele separării subiecţilor cu clofibrat în complianţi buni şi complianţi slabi. Aici vedem că mortalitatea la 5 ani a fost de 24,6% în grupul cu respectarea slabă

TABLE 10.6 Coronary Drug Project: 5-Year Mortality in Patients Given Clofibrate or Placebo

	No. of Patients	Mortality (%)
Clofibrate	1,065	18.2
Placebo	2,695	19.4

Modificat de la Canner PL, Forman SA, Prud'homme GJ, pentru Grupul de Cercetare a Proiectului Medicamentelor Coronare. Influenţa aderenţei la tratament şi a răspunsului la colesterol asupra mortalităţii în proiectul de medicamente coronariene. *N Engl J Med.* 1980;303:1038-1041.

TABEL 10.7 Proiect de medicamente coronariene: Mortalitatea la 5 ani la pacienţii cărora li s-a administrat clofibrat sau placebo, în funcţie de nivelul de complianţă

	Nr de Pacienţi	Mortalitate (%)
Clofibrat		
Compilator slab (< 80%)	357	24.6
Compilator bun (> 80%)	708	15.0
Placebo	2.695	19.4

Modificat de la Canner PL, Forman SA, Prud'homme GJ, pentru Grupul de Cercetare a Proiectului Medicamentelor

Coronare. Influența aderenței la tratament și a răspunsului la colesterol asupra mortalității în proiectul de medicamente coronariene. *N Engl J Med.* 1980;303:1038-1041.

TABLE 10.8 Coronary Drug Project: 5-Year Mortality in Patients Given Clofibrate or Placebo According to Level of Compliance

	CLOFIBRATE		PLACEBO	
Compliance	No. of Patients	Mortality (%)	No. of Patients	Mortality (%)
Poor (<80%)	357	24.6	882	28.2
Good (>80%)	708	15.0	1,813	15.1
Total Group	1,065	18.2	2,695	19.4

Modified from Canner PL, Forman SA, Prud'homme GJ, for the Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med.* 1980;303:1038-1041.

comparativ cu 15% în grupul de buni respectatori. Astfel, am putea fi tentaţi să concluzionăm că complianţa a fost într-adevăr factorul care a produs rezultatele observate în tabelul 10.6 : nicio diferenţă semnificativă între grupurile cu clofibrat şi placebo.

Tabelul 10.8 separă ambele grupuri, clofibrat şi placebo, în complianţi şi noncompliers. Chiar şi în grupul placebo, mortalitatea la 5 ani la cei care s-au conformat slab a fost mai mare decât la cei care s-au conformat bine: 28% faţă de 15%. O modalitate de a maximiza complianţa este administrarea unei singure pastile care include o combinaţie de două medicamente necesare pentru a atinge o ţintă terapeutică. Aceasta se numeşte în mod obişnuit combinaţii cu doză fixă (FDC). O revizuire sistematică şi o meta-analiză a constatat că utilizarea FDC a medicamentelor antihipertensive este asociată cu o îmbunătăţire semnificativă a complianţei sau a persistenţei medicamentului, în ciuda tendinţelor nesemnificative, dar benefice ale tensiunii arteriale şi ale efectelor adverse. [19]

Ce putem învăţa din aceste tabele? Persoanele care nu se conformează sau care nu participă la studii diferă de cele care se conformează şi care participă . Prin urmare, în efectuarea unui studiu de evaluare a unei terapii sau a unei alte intervenţii, nu putem oferi agentul unei populaţii şi nu putem compara efectele la cei care iau agentul cu efectele la cei care refuză sau nu, deoarece cele două grupuri sunt practic diferite în ceea ce priveşte multe variabile demografice, sociale, psihologice şi culturale care pot avea roluri importante în determinarea rezultatului. Acestea sunt toate formele de *prejudecată de selecţie* care au fost discutate anterior când am vorbit despre modelele de studii observaţionale. Randomizarea sau o altă abordare care reduce prejudecăţile de selecţie este esenţială într-un studiu clinic valid.

Concluzie

Studiul randomizat este, în general, considerat standardul de aur al proiectelor de studiu. Atunci când sunt create ierarhii de proiectare a studiilor pentru a evalua puterea dovezilor disponibile care susţin politica clinică şi de sănătate publică, studiile randomizate sunt practic întotdeauna în fruntea listei atunci când modelele de studiu sunt clasate în ordinea calităţii descrescătoare. Cu toate acestea, o abordare de studiu observaţională recent dezvoltată – randomizarea mendeliană – a cărei discuţie nu intră în domeniul de aplicare al acestui manual, imită alocarea aleatorie dacă ipotezele sale destul de stricte pot fi îndeplinite. [20]

Acest capitol a discutat multe dintre componentele studiului randomizat care sunt concepute pentru a proteja studiul de orice preconcepţii şi părtiniri ale investigatorului şi ale altora implicaţi în realizarea studiului, precum şi de alte părtiniri care ar putea fi introduse din neatenţie. În Capitolul 11 vom aborda alte aspecte legate de proiectarea studiilor randomizate şi vom lua în considerare câteva exemple interesante şi aplicaţii ale designului studiilor randomizate. Mai târziu în această carte, vom discuta despre utilizarea studiilor randomizate şi a altor modele de studii pentru evaluarea serviciilor de sănătate şi pentru studiul eficienţei screening-ului.

REFERINȚE

1. Citat în Silverman WA. *Unde sunt Dovezile? Dezbateri în medicina modernă.* New York: Oxford University Press; 1998.
2. Galton F *anchete asupra facultăţii umane şi a dezvoltării acesteia.* Londra: Macmillan; 1883.
3. Joyce CRB, Welldon RMC. Eficacitatea rugăciunii: un studiu clinic dublu orb. *J Dis. cronică.* 1965;18:367.
4. Byrd RC. Efectele terapeutice pozitive ale rugăciunii de mijlocire într-o populaţie de unităţi de îngrijire coronariană. *South Med J.* 1988;81:826.

5. Bull JP Dezvoltarea istorică a studiilor clinice terapeutice. *J Dis. cronică.* 1959;10:218.
6. Lind J. *Un tratat al scorbutului.* Edinburgh: Sands, Murray & Cochran; 1753.
7. Peacock E. Citat în Tufte ER: *Data Analysis for Politics and Policy.* Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; 1974.
8. Ederer F. De ce avem nevoie de controale? De ce trebuie să facem randomizare? *Am J Oftalmol* . 1975;79:758.
9. Bearman JE, Loewenson RB, Gullen WH. *Postulatele, legile şi corolarele lui Muensch.* Notă de biometrie nr. 4. Bethesda, MD, Biroul de Biometrie şi Epidemiologie, Institutul Naţional pentru Ochi, aprilie 1974.
10. Wilson EB. Citat în Ederer F: De ce avem nevoie de controale? De ce trebuie să facem randomizare? *Am J Oftalmol* . 1975;79:761.
11. Wright IS, CD Marple, Beck DF. Citat în Ederer F: De ce avem nevoie de controale? De ce trebuie să facem randomizare? *Am J Oftalmol* . 1975;79:761.
12. Levine MI, Sackett MF. Rezultatele imunizării BCG în New York City. *Sunt Rev Tuber.* 1946;53:517-532.
13. Ederer F. Probleme practice în studiile clinice colaborative. *Am J Epidemiol* . 1975;102:111-118.
14. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ şi colab. Screening şi mortalitatea prin cancer de prostată într-un studiu european randomizat. *N Engl J Med* . 2009;360:1320-1328.
15. Cochrane AL. Citat în Ballintine EJ: Măsurători obiective şi procedura dublu mascat. *Am J Oftalmol* . 1975;79: 764.
16. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE. Lipsa efectului suplimentării pe termen lung cu beta caroten asupra incidenţei neoplasmelor maligne şi a bolilor cardiovasculare. *N Engl J Med* . 1996;334:1145-1149.
17. Goralczyk R. Beta-caroten şi cancer pulmonar la fumători: revizuirea ipotezelor şi stadiul cercetării. *Nutr Cancer* . 2009;61(6):767-774.
18. Canner PL, Forman SA, Prud'homme GJ. Influenţa aderenţei la tratament şi răspunsul colesterolului asupra mortalităţii în proiectul de medicamente coronariene. *N Engl J Med* . 1980;303:1038-1041.
19. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Conformitatea, siguranţa şi eficacitatea combinaţiilor cu doze fixe de agenţi antihipertensivi: o meta-analiză. *Hipertensiune arterială.* 2010;55(2):399-407.
20. Smith GD, Ebrhaim S. „Randomizarea Mendelian": Poate epidemiologia genetică să contribuie la înţelegerea determinanţilor de mediu ai bolii? *Int J Epidemiol.* 2003;32(1):1-22.

Întrebările de revizuire pentru capitolele 10 şi 11 sunt la sfârşitul capitolului 11 .

Chapter 11

Studii randomizate: câteva probleme suplimentare

Obiectivele de învățare

- Definirea conceptelor cheie ale designului studiului epidemiologic în contextul studiilor randomizate: dimensiunea eșantionului, eroarea de tip I, eroarea de tip II, puterea, generalizarea (validitatea externă) și validitatea internă.
- Pentru a calcula și interpreta eficacitatea într-un studiu randomizat.
- Pentru a descrie designul și rezultatele a cinci studii randomizate importante din punct de vedere istoric.
- Pentru a defini cele patru faze majore ale studiilor randomizate care sunt utilizate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA pentru evaluarea noilor medicamente în Statele Unite.
- Introducerea mai multor considerații etice în legătură cu studiile randomizate.
- Pentru a discuta motivele pentru care se solicită înregistrarea noilor studii randomizate înainte de lansarea lor.

Dimensiunea eșantionului

La o întâlnire științifică în urmă cu câțiva ani, un anchetator a prezentat rezultatele unui studiu pe care l-a efectuat pentru a evalua un nou medicament la oi. „După ce a luat medicamentul", a spus el, „o treime din oi s-a îmbunătățit semnificativ, o treime din oi nu a prezentat nicio schimbare, iar cealaltă a fugit".

Această poveste prezintă una dintre cele mai frecvente întrebări adresate de medicii care efectuează studii cu noi agenți sau, de altfel, de oricine care efectuează studii evaluative: „Câți subiecți trebuie să studiem?" Timpul pentru a răspunde la această întrebare este *înainte de* finalizarea studiului. De prea multe ori se fac studii, se investesc sume mari de bani și alte resurse și abia după finalizarea studiului anchetatorii constată că de la început au avut prea puțini subiecți pentru a obține rezultate semnificative.

Întrebarea de câte materii sunt necesare pentru studiu nu se bazează pe mistică. Această secțiune prezintă logica modului în care se abordează problema mărimii eșantionului. Să începem această discuție despre dimensiunea eșantionului cu Fig. 11.1 .

Avem două borcane cu mărgele, fiecare conținând 100 de mărgele, unele albe și altele albastre. Borcanele sunt opace („mascate"), așa că (în ciuda aspectului lor în figură) nu putem vedea culorile mărgelelor din borcane doar privind borcanele. Vrem să știm dacă distribuția mărgelelor după culoare diferă în borcanele A și B. Cu alte cuvinte, există o proporție mai mare (sau mai mică) de margele albastre în borcanul A decât în borcanul B?

Pentru a răspunde la această întrebare, să luăm o probă de 10 margele din borcanul A într-o mână și o mostră de 10 mărgele din borcanul B în cealaltă. Pe baza distribuției de culoare a celor 10 mărgele din fiecare mână, vom încerca să ajungem la o concluzie despre distribuția de culoare a tuturor celor 100 de margele din fiecare dintre borcane.

Să presupunem că (după cum se arată în Fig. 11.2) într-o mână avem 9 mărgele albastre și 1 mărgele albă din borcanul A, iar în cealaltă mână avem 2 mărgele albastre și 8 mărgele albe din borcanul B. Putem trage concluzia că 90% din margelele din borcanul A sunt albastre și că 10% sunt albe? În mod clar nu putem. Este posibil, de exemplu, ca din cele 100 de mărgele din borcanul A, 90 să fie albe și 10 să fie albastre, dar *întâmplător* proba noastră de 10 mărgele include 9 albastre și 1 albă. Acest lucru este posibil, dar foarte puțin probabil. În mod similar, în ceea ce privește borcanul B, nu putem concluziona că 20% dintre margele sunt albastre și 80% sunt albe. Este de imaginat că 90 din cele 100 de margele sunt albastre și 10 sunt albe, dar că, *întâmplător,* eșantionul de 10 mărgele include 2 margele albastre și 8 margele albe. Acest lucru este de imaginat, dar, din nou, foarte puțin probabil.

Pe baza distribuției mostrelor de 10 mărgele din fiecare mână, am putea spune că distribuția celor 100 de margele din cele două borcane este diferită? Având în vedere mostrele din fiecare mână, s-ar putea, de exemplu, ca distribuția mărgelelor în fiecare borcan să fie 50 albastre și 50 albe? Din nou, este posibil, dar nu este probabil. Nu

putem exclude această posibilitate pe baza mostrelor noastre. Ne uităm la

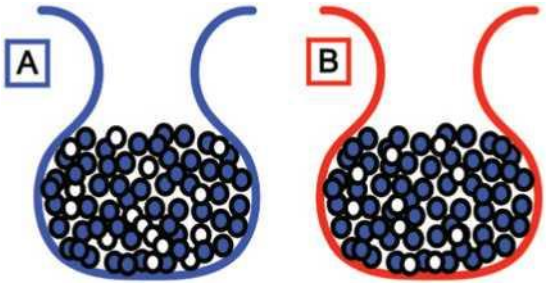


Fig. 11.1 (A) and (B) Two opaque jars, each holding 100 beads, some blue and some white.

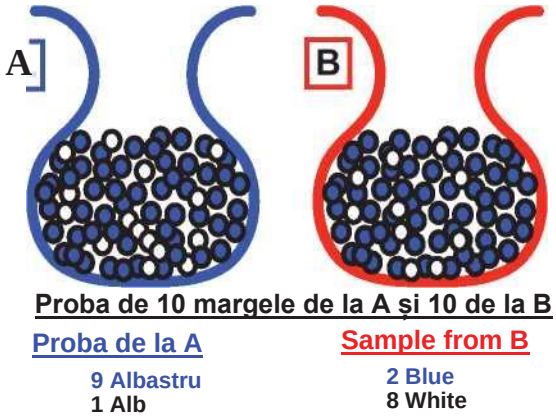
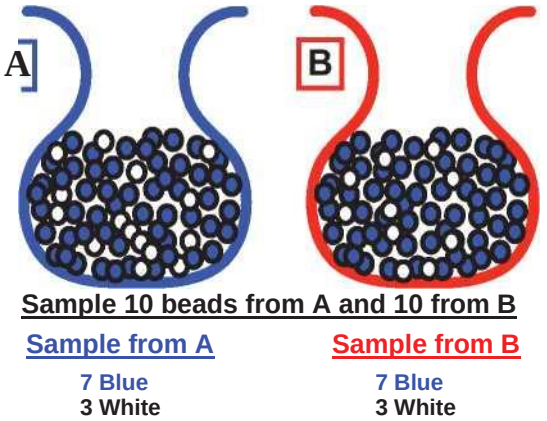


Fig. 11.2 Probe de 10 margele din borcanul A și 10 mărgele din borcanul B.

mostre și încercând să tragem o concluzie cu privire la o întreagă populație — borcanele din care am extras probele.

Să luăm în considerare un al doilea exemplu, prezentat în Fig. 11.3 . Din nou, extragem două mostre. De data aceasta, proba de 10 margele din borcanul A constă din 7 mărgele albastre și 3 mărgele albe, iar proba de 10 mărgele din borcanul B constă tot din 7 mărgele albastre și 3 mărgele albe. Ar putea distribuția de culoare a mărgelelor din cele două borcane să fie aceeași? În mod clar, s-ar putea. Am fi putut extrage aceste două mostre de 7 mărgele albastre și 3 mărgele albe din ambele borcane dacă distribuția este de fapt 90 mărgele albe și 10 mărgele albastre în borcanul A și 90 mărgele albastre și 10 mărgele albe în borcanul B? Da, posibil, dar puțin probabil.

Când efectuăm un studiu, ne uităm doar la eșantionul de subiecți din studiul nostru, cum ar fi un eșantion de pacienți cu o anumită boală care sunt tratați cu tratamentul



A sau cu tratamentul B. Din studiu

Fig. 11.3 Probe de 10 margele din borcanul A și 10 mărgele din borcanul B.

CASETA 11.1 PATRU CONCLUZII POSIBILE LA TESTARE DACA TRATAMENTELE DIFERIE SAU NU

- **Când, în realitate, tratamentele nu diferă:**

1. Putem concluziona corect că nu **diferă** ,
sau
2. Din greșeală, putem concluziona că acestea diferă.

- **Când, în realitate, tratamentele diferă :**

3. Din greșeală, putem concluziona că nu diferă,
sau
4. Putem concluziona corect că **o fac** diferă.

rezultate, dorim să tragem o concluzie care depășește populația studiată — este tratamentul A mai eficient decât tratamentul B în universul total al tuturor pacienților cu această boală care ar putea fi tratați cu tratamentul A sau tratamentul B? Aceeași problemă care a apărut cu probele cu 10 mărgele apare atunci când dorim să tragem o concluzie cu privire la toți pacienții din eșantionul de pacienți inclus în studiul nostru. Rareori, sau vreodată, un studiu este efectuat la toți pacienții cu o boală sau la toți pacienții care ar putea fi tratați cu medicamentele în cauză.

Având în vedere acest context, să luăm acum în considerare un studiu în care grupurile care primesc una dintre cele două terapii, terapia A și terapia B, sunt comparate. (Țineți cont de eșantionarea de mărgele tocmai discutată.) Înainte de a începe studiul nostru, putem

enumera cele patru rezultate posibile ale studiului (Caseta 11.1):

1. Este posibil ca, în realitate, să nu existe nicio diferenţă de eficacitate între terapia A şi terapia B. Cu alte cuvinte, terapia A nu este nici mai bună şi nici mai rea decât terapia B. Când ne facem studiul, concluzionăm corect, pe baza eşantioanelor noastre, că cele două grupuri nu diferă.
2. Este posibil ca în realitate să nu existe o diferenţă de eficacitate între terapia A şi terapia B, dar în studiul nostru am găsit o diferenţă între grupuri şi, prin urmare, am concluzionat, pe baza eşantioanelor noastre, că există o diferenţă între terapii. Această concluzie, bazată pe mostrele noastre, este greşită.
3. Este posibil ca în realitate să existe o diferenţă de eficacitate între terapia A şi terapia B, dar când examinăm grupurile din studiul nostru nu găsim nicio diferenţă între ele. Prin urmare, concluzionăm, pe baza eşantioanelor noastre, că nu există nicio diferenţă între terapia A şi terapia B. Această concluzie este greşită.
4. Este posibil ca în realitate să existe o diferenţă de eficacitate între terapia A şi terapia B, iar când examinăm grupurile din studiul nostru, constatăm că acestea diferă. Pe baza acestor probe, concluzionăm corect că terapia A diferă de terapia B.

Aceste patru posibilităţi constituie toate rezultatele posibile după finalizarea studiului Să ne uităm la aceste patru posibilităţi, aşa cum sunt prezentate într-un tabel 2 **X** 2 (Fig. 11.4): Două coloane reprezintă realitatea — fie terapia A diferă de terapia B, fie terapia A nu diferă de terapia B. Cele două rânduri reprezintă decizia noastră: Concluzionam că fie nu diferă, fie nu diferă. În această figură, cele patru posibilităţi care tocmai au fost enumerate sunt reprezentate ca patru celule într-un tabel 2 **X** 2. Dacă nu există nicio diferenţă, iar pe baza eşantioanelor incluse în studiul nostru concluzionăm că nu există nicio diferenţă, aceasta este o decizie corectă *(celula a)*. Dacă există o diferenţă şi, pe baza studiului nostru, concluzionăm că există o diferenţă *(celula d)*, şi aceasta este o decizie corectă. În cea mai bună dintre lumi, toate posibilităţile ar cădea într-una dintre aceste două celule. Din păcate, acest lucru se întâmplă rar, dacă este vreodată. Sunt momente în care nu există nicio diferenţă între terapii, dar pe baza eşantioanelor de subiecţi incluse în studiul nostru, concluzionăm în mod eronat că acestea diferă *(celula c)*. Aceasta se numeşte *eroare de tip I*. De asemenea, este posibil ca într-adevăr să existe o diferenţă între terapii, dar pe baza eşantioanelor incluse în studiul nostru ajungem la concluzia eronată că nu există nicio diferenţă *(celula b)*; aceasta se numeşte *eroare de tip II*. (În această situaţie, terapiile diferă, dar nu reuşim să detectăm diferenţa în eşantioanele studiate.)

Probabilitatea ca să facem o eroare de tip I este desemnată **cu a** , iar *probabilitatea* ca să facem o eroare de tip II este desemnată *P* **(** după cum se arată în Fig. 11.5).

a este aşa-numita valoare *P* , care este văzută în multe lucrări publicate şi a fost sfinţită de mulţi ani de utilizare. Când vedeţi „ *P* **<** .05", referinţa este la **un** . Ce înseamnă *P* **<** .05? Ne spune că am ajuns la concluzia că terapia A diferă de terapia B pe baza eşantionului de subiecţi incluşi în studiul nostru, despre care am constatat că diferă. Probabilitatea ca o astfel de diferenţă să fi apărut doar întâmplător,

	REALITATE: Tratamentele sunt diferite	REALITATE: Tratamentele NU sunt diferite
Concluzionăm că tratamentele NU sunt diferite unul de celălalt	Decizie corectă (celula a)	Eroare de tip II (celula b)
CONCLUZII POSIBILE: Concludem tratamentele SUNT diferite unul de altul	Eroare de tip I (celula c)	Corecta decizie (celula d)

Fig. 11.4 Rezultate posibile ale unui studiu randomizat: erori de tip I și tip II.

	REALITATE: Tratamentele sunt diferite	REALITATE: Tratamentele NU sunt diferite
Concluzionăm că tratamentele NU sunt diferite unele de altele. CONCLUZII POSIBILE	Decizie corectă (celula a)	Eroare de tip II (probabilitate = p) (celula b)
Concluzionăm că tratamentele SUNT diferite unele de altele	Eroare de tip I (probabilitate = a) (celula c)	Decizie corectă (celula d)

Fig. 11.5 Rezultate posibile ale unui studiu randomizat: ***a*** și **p** .

şi că această diferenţă între grupurile noastre nu reflectă nicio diferenţă adevărată între terapiile A şi B, este doar 0,05 (sau 1 din 20).

Să ne îndreptăm acum atenţia către jumătatea dreaptă a acestui tabel 2 **X** 2, care arată cele două posibilităţi atunci când există o adevărată diferenţă între terapiile A şi B, aşa cum se arată în Fig. 11.6 . Dacă, aşa cum se vede aici, realitatea este că există o diferenţă între terapii, există doar două posibilităţi: (1) Am putea concluziona, din greşeală, că terapiile nu diferă (eroare de tip II). Probabilitatea de a face o eroare de tip II este desemnată **p** . Sau (2) am putea concluziona, corect, că terapiile diferă. Deoarece totalul tuturor probabilităţilor trebuie să fie egal cu 1 şi probabilitatea unei erori de tip II **= p** , probabilitatea pe care o vom decide corect pe baza studiului nostru că terapiile diferă dacă există o diferenţă va fi egală cu 1 **— p** . Această probabilitate, 1 **— p** , se numeşte *puterea* studiului. Ne spune cât de bun este studiul nostru în a identifica corect o diferenţă între terapii dacă în realitate acestea sunt diferite. Cât de probabil este studiul nostru să nu rateze o diferenţă dacă există una?

complet 2 **X** 2 in Fig. 11.7 include toţi termenii care au fost discutaţi. Tabelul 11.1 oferă definiţii multiple ale acestor termeni care sunt utilizaţi în mod obişnuit în literatura epidemiologică.

Cum ne ajută aceste concepte să ajungem la o estimare a dimensiunii eşantionului de care avem nevoie? Dacă punem întrebarea „În câţi oameni trebuie să studiem

	DACA REALITATEA ESTE ASTA:	
	Tratamente SUNT diferite	
Concluzionăm că tratamentele NU sunt diferite unele de altele	Type II error (probability = 0)	
POSIBILE CONCLUZII		
Încheiem tratamente SUNT diferite unele de altele	Correct decision (probability = 1-0)	
	p + (1-p) = 1,0	

Fig. 11.6 Rezultate posibile ale unui studiu randomizat când tratamentele diferă.

un studiu clinic?", trebuie să fim capabili să specificăm un număr de articole enumerate în Caseta 11.2 .

În primul rând, trebuie să specificăm diferenţa aşteptată în rata de răspuns. Să spunem că terapia existentă vindecă 40% dintre pacienţi şi vom testa o nouă terapie. Trebuie să putem spune dacă ne aşteptăm la noua terapie.

	REALITATE: Tratamentele sunt NU diferite	REALITATE: Tratamentele sunt diferite
Concluzionăm că tratamentele NU sunt diferite unele de altele. CONCLUZII POSIBILE	Decizie corectă	Eroare de tip II (probabilitate = p)
Concluzionăm că tratamentele SUNT diferite unele de altele	Eroare de tip I (probabilitate = a)	Decizie corectă (probabilitate = 1 - p) (putere)

Fig. 11.7 Rezultate posibile ale unui studiu randomizat: rezumat.

TABEL 11.1 Rezumatul termenilor

Definiţiile termenilor

a = Probabilitatea de a face o eroare de tip I
= Probabilitatea de a încheia tratamentele diferă atunci când în realitate nu diferă **p** = Probabilitatea de a face o eroare de tip II
= Probabilitatea de a concluziona că tratamentele nu diferă atunci când în realitate diferă Putere = 1 — Probabilitatea de a face o eroare de tip II
= 1 — p
= Probabilitatea de a concluziona corect că tratamentele diferă
= Probabilitatea de a detecta o diferenţă între tratamente dacă tratamentele diferă de fapt

CASETA 11.2 CE TREBUIE SPECIFICAT PENTRU A ESTIMA MĂRIIUNEA EŞANTIONULUI NECESARĂ ÎNTR-UN ÎNCERCARE ALEATORIZĂ?

1. Diferenţa dintre ratele de răspuns trebuie detectată

2. O estimare a ratei de răspuns într-unul dintre grupuri

3. Nivel de semnificație statistică (**a**)

4. Valoarea puterii dorite (1 **— p**)
5. Dacă testul ar trebui să fie terapie unilaterală sau bilaterală

pentru a vindeca 50%, 60% sau o altă proporţie de pacienţi trataţi. Adică, va fi noua terapie cu 10% mai bună decât terapia actuală şi va vindeca 50% dintre oameni, cu 20% mai bună decât terapia actuală şi va vindeca 60% sau o altă diferenţă? Care este dimensiunea diferenţei dintre terapia actuală şi terapia nouă pe care dorim să o putem detecta cu studiul nostru? Mărimea diferenţei are sens clinic?

Cum ajungem, în general, la o asemenea estimare a cât de mai bună va fi noua terapie? Ce se întâmplă dacă nu avem informaţii pe care să ne bazăm o estimare a îmbunătăţirii eficienţei care ar putea fi anticipată? Poate că studiem o nouă terapie pentru care nu avem experienţă anterioară. O abordare este de a căuta date în populaţiile umane pentru boli şi terapii similare. De asemenea, putem căuta date relevante din studiile pe animale. Uneori, pur şi simplu nu avem cum să facem o astfel de estimare. În această situaţie, putem face o presupunere (să zicem, o îmbunătăţire de 30%), dar *să punem în paranteză* estimarea, adică să calculăm dimensiunea eşantionului necesară pe baza unei îmbunătăţiri cu 40% a ratei de răspuns şi, de asemenea, să calculăm dimensiunea eşantionului necesară pe baza unei îmbunătăţiri cu 20% a ratei de răspuns. Aceasta este uneori denumită „analiza de sensibilitate".

În al doilea rând, trebuie să avem o estimare a rezultatului clinic (rata de vindecare, rata de îmbunătăţire) într-unul dintre grupuri. În exemplul folosit tocmai am spus că rata de vindecare actuală este de 40%. Aceasta este estimarea ratei de răspuns pentru grupul de tratament actual, pe baza experienţei clinice curente.

În al treilea rând, trebuie să precizăm nivelul a ***de*** care ne vom mulţumi. Alegerea este la latitudinea anchetatorului; nu există nimic sacru în vreo valoare specifică, dar valorile de 0,05 sau 0,01 sunt utilizate în mod obişnuit în cercetare.

În al patrulea rând, trebuie să precizăm puterea studiului Din nou, nicio valoare specifică nu este sacră, dar puterile de 80% sau 90% sunt utilizate în mod obişnuit. Nu vrem să pierdem o diferenţă dacă există una!

În cele din urmă, trebuie să precizăm dacă testul trebuie să fie unilateral sau cu două feţe. Ce înseamnă acest lucru? Rata noastră actuală de vindecare este de 40% şi încercăm o nouă terapie despre care credem că va avea o rată de vindecare mai mare – poate 50% sau 60%. Dorim să detectăm o diferenţă care este în direcţia îmbunătăţirii cu noua terapie - o creştere a ratei de vindecare. Aşa că am putea spune că vom testa doar o diferenţă în acea direcţie (îmbunătăţire), deoarece aceasta este direcţia în care suntem interesaţi, adică un test unilateral.

Problema este că în istoria medicinei şi a sănătăţii publice am fost uneori surprinşi să constatăm că noi terapii pe care le credeam că ar fi benefice au fost de fapt dăunătoare sau pot duce la efecte secundare semnificative. Dacă există o astfel de posibilitate, am dori să găsim o diferenţă în rata de vindecare *în ambele direcţii* faţă de rata actuală din studiul nostru - adică, am folosi un test cu două feţe, testând nu numai o diferenţă care este mai bună decât rata actuală de vindecare, ci şi permiţând una care este mai slabă decât rata actuală. Clinicienii şi alţi investigatori preferă adesea să folosească un test unilateral în studiile lor, deoarece astfel de teste necesită dimensiuni mai mici ale eşantionului decât testele cu două feţe. Deoarece numărul de pacienţi disponibili pentru studiu este adesea limitat, un test unilateral este atractiv. Uneori, investigatorii pot lua o decizie practică de a utiliza un test unilateral, chiar dacă nu există o justificare conceptuală pentru această decizie.

Părerile diferă pe acest subiect. Unii cred că, dacă investigatorul este interesat doar într-o singură direcţie - îmbunătăţirea - un test unilateral este justificat. Alţii cred că, atâta timp cât diferenţa ar putea merge în ambele direcţii, este necesar un test cu două părţi. Într-o situaţie în care o anumită boală este în prezent 100% fatală, orice diferenţă cu o nouă terapie ar putea fi doar în direcţia îmbunătăţirii, atunci un test unilateral ar fi potrivit.

Să ne întoarcem acum la aplicarea acestor cinci factori pentru a estima dimensiunea necesară a eşantionului dintr-un tabel cu mărimea eşantionului. Tabelele 11.2 şi 11.3 sunt selecţii din tabelele cu mărimea eşantionului publicate de Gehan în 1979. [1] (Tabelele similare sunt disponibile ca anexe în manualele standard de statistică .) Ambele tabele oferă numărul de pacienţi necesar *în fiecare grup* pentru a detecta diferite diferenţe în ratele de vindecare cu un ***a*** de 0,05 şi o putere (1 **- Ş**) de 0,80. Masă 11.2 este destinat a fi utilizat pentru un test cu două feţe, iar Tabelul 11.3 pentru un test unilateral.

Să presupunem că efectuăm un studiu clinic cu două terapii: una care este în uz în prezent („standardul de îngrijire") şi una care este nouă. Terapia actuală are o rată de vindecare de 40% şi credem că noua terapie poate avea o rată de vindecare de 60% - adică dorim să detectăm o îmbunătăţire a ratei de vindecare de 20%. Câte materii

avem de studiat? Să presupunem că vom folosi un **a** de 0,05, o putere de 80% şi un test cu două feţe. Noi deci

TABLE 11.2 Number of Patients Needed in Each Group to Detect Various Differences in Cure Rates; a = 0.05; Power (1 - P) = 0.80 (Two-Sided Test)

Lower of the Two Cure Rates	DIFFERENCES IN CURE RATES BETWEEN THE TWO TREATMENT GROUPS													
	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70
0.05	420	130	69	44	36	31	23	20	17	14	13	11	10	8
0.10	680	195	96	59	41	35	29	23	19	17	13	12	11	8
0.15	910	250	120	71	48	39	31	25	20	17	15	12	11	9
0.20	1,090	290	135	80	53	42	33	26	22	18	16	12	11	9
0.25	1,250	330	150	88	57	44	35	28	22	18	16	12	11	—
0.30	1,380	360	160	93	60	44	36	29	22	18	15	12	—	—
0.35	1,470	370	170	96	61	44	36	28	22	17	13	—	—	—
0.40	1,530	390	175	97	61	44	35	26	20	17	—	—	—	—
0.45	1,560	390	175	96	60	42	33	25	19	—	—	—	—	—
0.50	1,560	390	170	93	57	40	31	23	—	—	—	—	—	—

Modified from Gehan E. Clinical trials in cancer research. *Environ Health Perspect.* 1979;32:31.

TABLE 11.3 Number of Patients Needed in Each Group to Detect Various Differences in Cure Rates; a = 0.05; Power (1 - P) = 0.80 (One-Sided Test)

Lower of the Two Cure Rates	DIFFERENCES IN CURE RATES BETWEEN THE TWO TREATMENT GROUPS													
	0.05	0.10	0.15	0.20	0.25	0.30	0.35	0.40	0.45	0.50	0.55	0.60	0.65	0.70
0.05	330	105	55	40	33	24	20	17	13	12	10	9	9	8
0.10	540	155	76	47	37	30	23	19	16	13	11	11	9	8
0.15	710	200	94	56	43	32	26	22	17	15	11	10	9	8
0.20	860	230	110	63	42	36	27	23	17	15	12	10	9	8
0.25	980	260	120	69	45	37	31	23	17	15	12	10	9	—
0.30	1,080	280	130	73	47	37	31	23	17	15	11	10	—	—
0.35	1,160	300	135	75	48	37	31	23	17	15	11	—	—	—
0.40	1,210	310	135	76	48	37	30	23	17	13	—	—	—	—
0.45	1,230	310	135	75	47	36	26	22	16	—	—	—	—	—
0.50	1,230	310	135	73	45	36	26	19	—	—	—	—	—	—

Modified from Gehan E. Clinical trials in cancer research. *Environ Health Perspect.* 1979;32:31

va folosi Tabelul 11.2 . Prima coloană a acestui tabel este desemnată cea mai mică dintre cele două rate de vindecare. Deoarece rata actuală de vindecare este de 40% şi ne aşteptăm la o rată de vindecare de 60% cu noua noastră terapie, cea mai mică dintre cele două rate de vindecare este de 40% şi trecem la acel rând al tabelului. Ne aşteptăm ca noua terapie să aibă o rată de vindecare de 60%, deci diferenţa dintre ratele de vindecare va fi de 20%. Prin urmare, ne deplasăm în jos pe coloana 20% (diferenţa dintre ratele de vindecare) până la punctul în care intersectează rândul de 40% (cel mai mic dintre ratele de vindecare), unde găsim valoarea 97. Avem nevoie de 97 de subiecţi *în fiecare dintre grupurile noastre de studiu.*

O altă abordare este utilizarea tabelului într-o direcţie inversă. De exemplu, să luăm în considerare o clinică pentru persoanele care au o anumită boală rară. În fiecare an, clinica tratează 30 de pacienţi cu boală şi doreşte să testeze o nouă terapie. Având în vedere acest număr maxim de 30 de pacienţi, ne-am putea întreba: „Ce diferenţă de mărime în ratele de vindecare am putea spera să detectăm?" Putem găsi o diferenţă de o anumită dimensiune care poate fi acceptabilă sau putem constata că numărul de subiecte disponibile pentru studiu este pur şi simplu prea mic. Dacă numărul de pacienţi este prea mic, avem mai multe opţiuni: Putem decide să nu facem studiul şi o astfel de decizie ar trebui luată din timp, înainte ca majoritatea efortului să fie investit. Sau am putea decide să extindem studiul în timp pentru a acumula mai mulţi

subiecți. În cele din urmă, am putea decide să colaborăm cu anchetatorii din alte instituții pentru a crește

numărul total de subiecți disponibili pentru studiu. Într-un studiu care utilizează doar un singur site, orice prejudecată în selectarea participanților poate fi dificil de identificat, dar într-un studiu multicentric, prezența unei astfel de părtiniri la unul dintre centre ar fi mai ușor de detectat.

Această secțiune a demonstrat utilizarea unui tabel cu mărimea eșantionului. Formule și programe de calculator sunt, de asemenea, disponibile pentru calcularea dimensiunii eșantionului. Dimensiunile eșantioanelor pot fi calculate nu numai pentru studiile randomizate, ci și pentru studiile de cohortă și caz-control, așa cum sa discutat mai devreme.

Recrutarea și reținerea Participanții la studiu

O provocare majoră în desfășurarea studiilor randomizate este recrutarea unui număr suficient de voluntari eligibili și dispuși. Eșecul de a recruta un număr suficient de voluntari poate lăsa un studiu bine conceput fără suficienți participanți pentru a obține rezultate valide statistic. Participanții potențiali trebuie, de asemenea, să fie dispuși să fie randomizați pentru proces. Testele pot fi întârziate semnificativ de această problemă de recrutare limitată, iar costurile de finalizare a unor astfel de studii pot fi crescute, deoarece poate dura mai mult pentru a face studiul general. Cu toate acestea, având în vedere presiunile de a recruta un număr suficient de participanți, este necesar un nivel ridicat de vigilență pentru a fi siguri că nicio constrângere, fie deschisă sau ascunsă, nu a fost folosită de investigatorii studiului, în mod conștient sau subconștient, pentru a convinge posibilii participanți să se înscrie într-un studiu. În limitele unui studiu randomizat, participanții trebuie să fie pe deplin informați cu privire la riscuri și ce aranjamente au fost luate pentru compensarea lor în cazul în care ar apărea efecte nefavorabile. De asemenea, trebuie făcute aranjamente adecvate pentru a acoperi cheltuielile participanților, cum ar fi transportul, cazarea, dacă este necesar, și timpul participanților, în special dacă participarea este asociată cu pierderea veniturilor. Cu toate acestea, plata unor stimulente în numerar către potențialii voluntari va risca adesea o constrângere subtilă sau evidentă; pot apărea părtiniri și distorsiuni ale rezultatelor studiului, în special dacă sunt plătite stimulente mari.

Uneori, înscrierea ca participant la un studiu a fost comercializată către potențiali voluntari, pe baza faptului că doar prin participare un participant va avea șansa de a fi tratat cu cele mai noi tratamente disponibile. Cu toate acestea, justificarea efectuării unui studiu randomizat este că nu știm care terapie este mai bună. Prin urmare, este esențial ca persoanele care efectuează studiul să evite să fie prea zeloși în a promite participanților beneficii care nu au fost încă demonstrate în mod concludent a fi asociate cu terapia testată. Comisiile de evaluare instituționale supraveghează toate problemele etice implicate în studiile de cercetare și niciun participant la cercetare nu poate fi recrutat până când protocolul de cercetare nu este aprobat.

O problemă conexă este aceea a reținerii voluntarilor pe toată durata studiului. Pierderile legate de urmărire și alte forme de neconformitate pot face din această problemă o preocupare majoră. Participanții își pot pierde interesul pentru studiu în timp sau pot considera participarea prea incomod , în special pe termen lung (cum ar fi ani de urmărire). Anchetatorii trebuie să dezvolte o apreciere a motivului pentru care participanții abandonează adesea studiile și să dezvolte măsuri adecvate pentru a preveni pierderile în urma urmăririi.

Modalități de exprimare a rezultatelor studiilor randomizate

Rezultatele studiilor randomizate pot fi exprimate în mai multe moduri. Riscurile de deces sau de dezvoltare a unei boli sau complicații în fiecare grup pot fi calculate , iar *reducerea riscului* (eficacitatea) poate fi apoi calculată. *Eficacitatea* unui agent testat, cum ar fi un vaccin, poate fi exprimată în termeni de rate de dezvoltare a bolii în grupele vaccin și placebo:

$$\text{Eficacitate} = \frac{\text{Rata la cei care (Rata la } \textbf{cei} \text{ care au primit placebo } \text{^ au primit vaccin)}}{\text{Rata la cei care primesc } \textbf{d} \text{ placebo}}$$

Această formulă ne spune gradul de reducere a bolii prin utilizarea vaccinului. Riscurile sunt adesea calculate pe *persoană-ani* de observație.

Eficacitatea sau cât de bine funcționează un tratament în condiții „ideale" (cum ar fi cel dintr-un studiu clinic), pot fi diferențiate de eficacitate sau cât de bine funcționează un tratament în situații „realizate". Deși studiile randomizate evaluează cel mai adesea eficacitatea unui tratament, cei doi termeni (eficac și eficient) sunt adesea folosiți (greșit) în mod interschimbabil. Eficacitatea și eficacitatea vor fi discutate mai târziu.

O altă abordare a raportării rezultatelor din studiile randomizate este de a calcula *raportul riscurilor*

în cele două grupuri de tratament (riscul relativ), care va fi discutat mai târziu. În plus, adesea comparăm *curbele de supraviețuire* pentru fiecare dintre grupuri, așa cum am ilustrat anterior, pentru a determina dacă diferă semnificativ.

Un obiectiv major al studiilor randomizate este de a avea un impact asupra modului în care sunt practicate medicina clinică și sănătatea publică. Dar, uneori, practicienilor le poate fi greu să plaseze concluziile unor astfel de studii într-o perspectivă care pare relevantă pentru practicile lor. O altă abordare, prin urmare, pentru exprimarea rezultatelor studiilor randomizate este de a estima *numărul de pacienți care ar trebui tratați* (NNT) pentru a preveni un rezultat advers, cum ar fi un deces. Aceasta poate fi calculată prin:

$$\text{NNT} = \frac{1}{\text{Rate in untreated group} - \text{Rate in treated group}}$$

Astfel, dacă, de exemplu, rata mortalității în grupul netratat este de 17% și mortalitatea în grupul tratat este de 12%, ar trebui să tratăm: oameni pentru a preveni un deces. Estimările NNT sunt de obicei rotunjite la următorul

$$\frac{1}{17\% - 12\%} = \frac{1}{0.05} = 20$$

număr întreg cel mai mare. Această abordare poate fi utilizată în studiile diverselor intervenții , inclusiv tratament și prevenție.

De exemplu, așa cum se menționează în Capitolul 10 , în Studiul european randomizat de screening pentru cancerul de prostată, a existat o reducere cu aproximativ 27% a mortalității prin cancer de prostată. [2] Astfel, dacă la 100 de indivizi examinați s-au evitat 27 de decese prin cancer de prostată, screening-ul ar trebui efectuat la (100 **v** 27 **=** 1 **v** 0,27) **~** 4 persoane pentru a preveni un deces prin cancer de prostată. Aceeași abordare poate fi folosită și pentru a analiza riscul de reacții adverse prin calcularea numărului *necesar pentru a dăuna* (NNH) pentru a provoca vătămarea unei persoane suplimentare. Aceste estimări sunt supuse unor erori considerabile și sunt, în general, prezentate cu intervale de încredere de 95%, astfel încât să poată fi interpretate corect. În plus, au și alte limitări: nu țin cont de calitatea vieții și au o valoare limitată pentru pacienți. Aceste estimări pot, totuși, ajuta practicienii să estimeze dimensiunea efectului pe care s-ar putea aștepta să-l observe prin utilizarea noului tratament sau măsură preventivă în practicile lor.

Interpretarea rezultatelor studiilor randomizate

GENERALIZABILITATEA REZULTATELOR DIN CĂTRE POPULAȚIA DE STUDIU

Ori de câte ori efectuăm un studiu, obiectivul final este de a generaliza rezultatele dincolo de populația de studiu în sine. Să luăm în considerare un exemplu. Să presupunem că vrem să evaluăm un nou medicament pentru lupusul eritematos (o boală a țesutului conjunctiv) folosind un studiu randomizat. Diagramele din Fig. 11.8 reprezintă un studiu randomizat în care o populație definită este identificată dintr-o populație totală, iar un subset al acelei populații definite este populația de studiu. De exemplu, *populația totală* ar putea fi toți pacienții cu lupus eritematos, *populația definită* ar putea fi toți pacienții cu lupus eritematos din comunitatea noastră, iar *populația de studiu* ar putea fi pacienți cu boala care primesc îngrijiri medicale de la una dintre mai multe clinici din comunitatea noastră.

Dacă realizăm un studiu pe pacienții recrutați din mai multe clinici din comunitatea noastră și descoperim că o nouă terapie este mai bună decât o terapie utilizată în prezent (standardul de îngrijire), am dori să putem spune că noua terapie este mai bună pentru boală, indiferent de locul în care sunt tratați pacienții, și nu doar pentru pacienții din acele clinici. Capacitatea noastră de a aplica rezultatele obținute în populația de studiu la o populație mai largă se numește *generalizare* sau *validitate externă* a studiului. Dorim să putem *generaliza* din rezultatele studiului la toți pacienții cu boală din comunitatea noastră. Pentru a face acest lucru, trebuie să știm în ce măsură pacienții pe care i-am studiat sunt reprezentativi pentru populația definită – adică pentru toți pacienții cu boala în cauză din comunitatea noastră (vezi Fig. 11.8A). Trebuie să îi caracterizăm pe cei care nu au participat la studiu și să identificăm caracteristicile pacienților din studiu care ar putea diferi de cele ale pacienților care nu au participat la studiu. Astfel de diferențe pot împiedica generalizarea rezultatelor studiului la alți pacienți care nu au fost incluși în studiu. De asemenea, putem dori să ne generalizăm rezultatele, nu doar pentru toți pacienții cu boală din comunitatea noastră, ci pentru toți pacienții cu boală, indiferent de locul în care locuiesc, adică pentru a

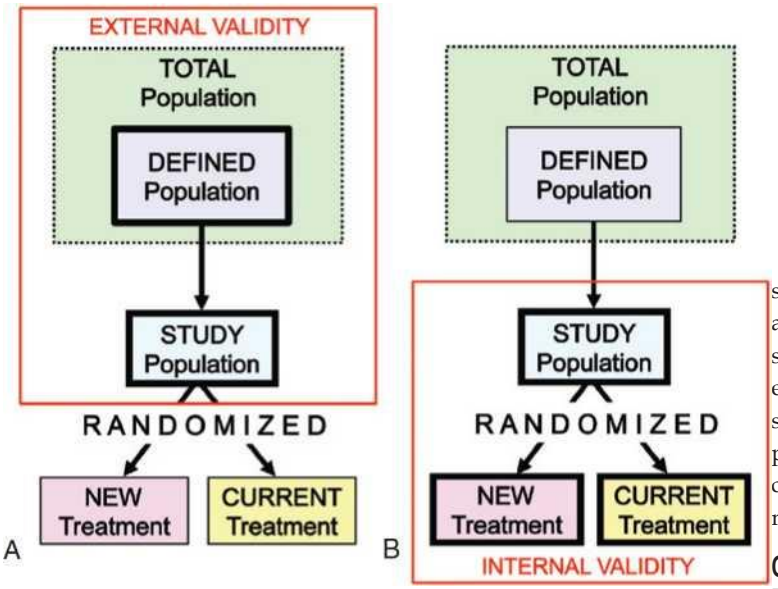


Fig. 11.8 (A) Valabilitate externă (generalizabilitate) într-un studiu randomizat. Constatările studiului sunt generalizabile de la populația de studiu la populația definită și, probabil, la populația totală. (B) Valabilitate internă într-un studiu randomizat. Studiul a fost realizat în mod corespunzător, iar concluziile studiului sunt, prin urmare, valabile în populația studiată.

populatia totala de pacienti cu boala. Rareori, totuşi, populația totală pentru un studiu randomizat este cunoscută (darămite enumerată). Deşi se speră că populația definită este reprezentativă pentru populația totală, această ipoteză este rar, dacă vreodată, verificată.

Valabilitatea externă ar trebui să fie distinsă de *valabilitatea internă* (vezi Fig. 11.8B). Un studiu randomizat este *valabil intern* dacă randomizarea a fost efectuată în mod corespunzător şi studiul nu are alte părtiniri şi nu are nici una dintre problemele metodologice majore care au fost discutate. În esență, ar trebui să se concluzioneze în mod ideal că diferențele observate în rezultatele celor două grupuri comparate sunt atribuite expunerii ipotetice în studiu, în afară de erorile de eşantionare. Studiile randomizate sunt considerate standardul de aur al proiectelor de studiu, deoarece randomizarea, dacă este efectuată corect, împiedică părtinirile din partea investigatorilor studiului să influențeze atribuirea tratamentului pentru fiecare pacient. Dacă studiul nostru este suficient de mare, randomizarea va conduce, de asemenea, cel mai probabil la comparabilitate între grupurile de tratament cu privire la factorii care pot fi importanți pentru rezultat, cum ar fi vârsta, sexul, rasa şi aşa mai departe, precum şi pentru factorii pe care nu i-am măsurat sau de care nici măcar nu suntem conştienți de importanți. Problemele de validitate internă şi de validitate externă (generalizabilitate) sunt preocupări de bază în desfăşurarea oricărui studiu randomizat şi în proiectele de studii observaționale, discutate în capitolele anterioare. Deoarece studiile randomizate studiază de obicei voluntarii, validitatea lor externă tinde să fie mai mică decât cea a studiilor observaționale. Opusul este valabil pentru validitatea internă, având în vedere că comparabilitatea între grupuri este mult mai probabilă în studiile clinice.

CE POT SĂ SPUNE REZULTATELE UNUI PROCEDIU RANDOMIZAT UNUI MEDIC CURAT DESPRE UN PACIENT INDIVIDUAL?

Să luăm în considerare un scenariu ipotetic simplu. Un medic este pe cale să prescrie un tratament unuia dintre pacienții ei. Medicul este familiarizat cu un studiu randomizat de înaltă calitate, publicat recent, care a comparat Terapia A cu Terapia B pentru afecțiunea cu care se prezintă pacienta ei (Fig. 11.9A). După cum se vede în diagramă, în studiu, o proporție mult mai mare de pacienți care au primit Terapia A au avut un rezultat bun (porțiuni albastre ale barelor) decât proporția de pacienți care au avut un rezultat bun care au primit Terapia B. Prin urmare, rezultatele studiului au fost raportate ca arătând că Terapia A este superioară Terapiei B pentru această afecțiune.

Medicul este bine conştient de rezultatele raportate pentru studiul randomizat. Cu toate acestea, înainte de a prescrie terapie pentru pacientul ei, pe baza studiului raportat

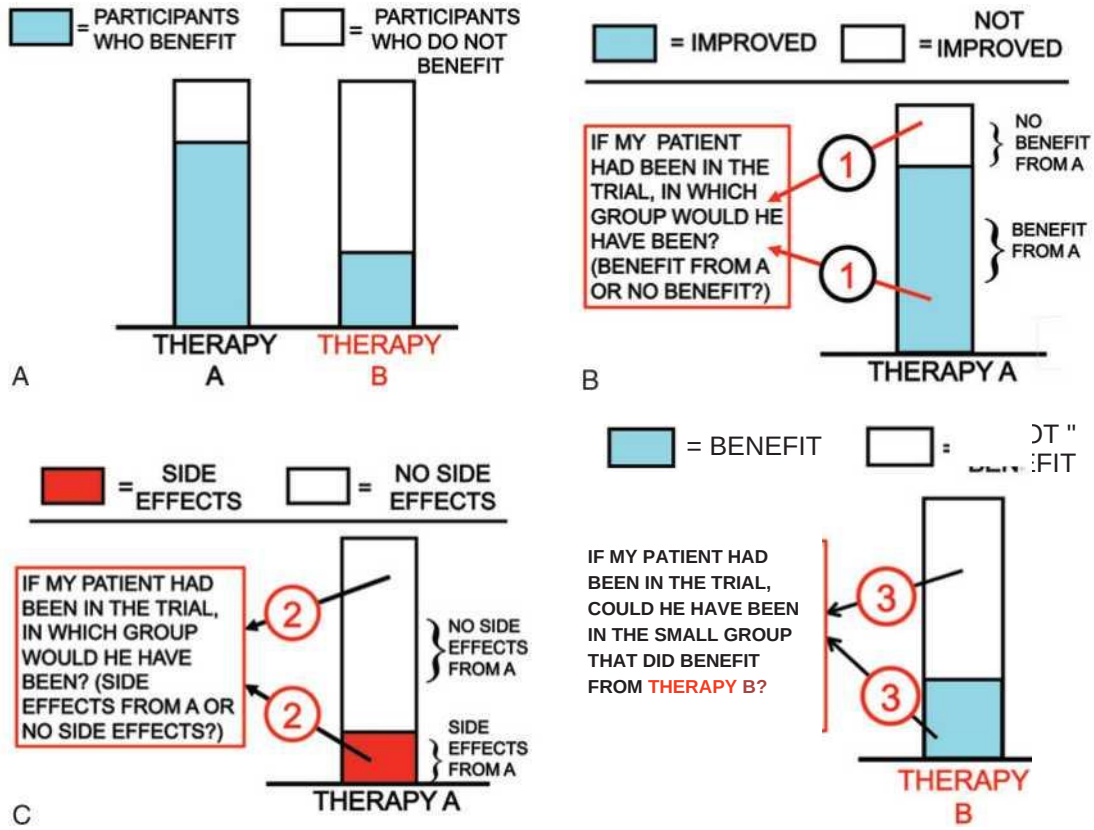

= PARTICIPANTS WHO BENEFIT
= PARTICIPANTS WHO DO NOT BENEFIT
THERAPY A
THERAPY B
A
= IMPROVED
= NOT IMPROVED
IF MY PATIENT HAD BEEN IN THE TRIAL, IN WHICH GROUP WOULD HE HAVE BEEN? (BENEFIT FROM A OR NO BENEFIT?)
1
1
NO BENEFIT FROM A
BENEFIT FROM A
THERAPY A
B
= SIDE EFFECTS
= NO SIDE EFFECTS
IF MY PATIENT HAD BEEN IN THE TRIAL, IN WHICH GROUP WOULD HE HAVE BEEN? (SIDE EFFECTS FROM A OR NO SIDE EFFECTS?)
2
2
NO SIDE EFFECTS FROM A
SIDE EFFECTS FROM A
THERAPY A
C
= BENEFIT
IF MY PATIENT HAD BEEN IN THE TRIAL, COULD HE HAVE BEEN IN THE SMALL GROUP THAT DID BENEFIT FROM THERAPY B?
3
3
THERAPY B

Fig. 11.9 (A) Results of a hypothetical randomized trial comparing Therapy A with Therapy B. Blue areas indicate numbers of patients who benefited from each therapy, and white areas indicate those who did not respond to each therapy. (B) Physician's first question. (C) Physician's second question. (D) Physician's third question. (See explanation in text below.)

rezultate, medicul are câteva întrebări la care ar dori să le răspundă, care i-ar putea oferi îndrumări valoroase pentru selectarea terapiei mai bune *pentru acest pacient*. Doar trei dintre întrebările ei vor fi enumerate aici ca exemple:

1. „Dacă pacientul meu a participat la studiul randomizat şi ar fi fost în grupul care a fost randomizat pentru a primi Terapia A (vezi Fig. 11.9B), ar fi fost el printre cei care s-au îmbunătăţit (prezentaţi cu albastru) sau ar fi fost printre cei care nu au răspuns la Terapia A (partea albă de sus a barei)?"
2. „Dacă pacientul meu ar fi participat la studiul randomizat şi ar fi fost în grupul care a primit Terapia A (vezi Fig. 11.9C), s-ar fi numărat el printre cei care au dezvoltat reacţii adverse (indicate cu roşu) sau s-ar fi numărat printre cei care nu au prezentat niciun efect secundar de la Terapia A (partea albă de sus a barei)?"
3. „Dacă pacientul meu ar fi participat la studiul randomizat şi ar fi fost în grupul care a primit Terapia B (vezi Fig. 11.9D), s-ar fi aflat el în grupul care s-a îmbunătăţit după ce a primit Terapia B (indicată cu albastru) sau s-ar fi numărat printre cei care nu au răspuns la Terapia B (partea albă de sus a barei)?"

Din păcate, cele mai multe studii randomizate nu oferă informaţiile de care medicul ar avea nevoie pentru a caracteriza un pacient individual suficient pentru a prezice ce răspunsuri ar putea avea pacientul ei la terapiile disponibile. În general, nu i se oferă suficiente informaţii

pentru a-i spune dacă ar fi rezonabil pentru ea să generalizeze din rezultatele studiului randomizat la un anumit pacient înainte de a selecta şi a iniţia tratamentul. Dacă ea generalizează pacientului ei, din ce subgrup de participanţi la studiu ar trebui să generalizeze?

Un alt factor limitativ în multe studii randomizate este că, chiar dacă presupunem că abandonul de la studiu a fost menţinut la un nivel minim şi că participanţii au fost toţi de acord să fie randomizaţi, întrebarea rămâne: putem presupune că în lumea „reală" nerandomizată, un anumit pacient ar răspunde în acelaşi mod în care un pacient randomizat ar putea răspunde într-un studiu? Ce ştim despre personalităţile şi preferinţele participanţilor la studiile randomizate care ne-ar indica dacă un anumit pacient care urmează să fie tratat are caracteristici similare, inclusiv aceleaşi valori, personalitate şi preocupări? Este o persoană care acceptă să fie randomizată similară cu o populaţie generală de la care un anumit pacient ar fi putut veni pentru tratament? După cum a subliniat David Mant, participanţii la studiile randomizate nu sunt de obicei reprezentativi pentru populaţia generală. [3] Participanţii la studii sunt, în general, mai sănătoşi, mai tineri şi mai educaţi decât cei care vin pentru tratament. O ultimă întrebare care trebuie abordată este dacă ne-am pierdut îngrijorarea cu privire la indivizi atunci când reducem pe toată lumea dintr-un studiu la a face parte dintr-un grup de studiu, de multe ori examinând doar rezultatele pentru grup în ansamblu, dar pierzând din vedere diferenţele şi preferinţele individuale.

CERCETARE COMPARATIVA DE EFICACITATE

Unele studii randomizate sunt concepute pentru a compara o nouă terapie cu un placebo. Alte studii randomizate se concentrează pe compararea unui nou tratament cu un tratament mai vechi acceptat pentru a determina dacă noul tratament este superior celui stabilit. Două exemple de studii utilizate pentru evaluarea intervenţiilor larg acceptate sunt discutate mai târziu în acest capitol. În ultimii ani, s-a dezvoltat, de asemenea, interesul pentru ceea ce s-a numit cercetarea eficacităţii comparative (CER), în care două sau mai multe intervenţii existente sunt comparate pentru „a determina care intervenţie ar funcţiona cel mai bine într-o anumită populaţie sau pentru un anumit pacient". [4] În acest tip de abordare, rezultatele din alte tipuri de proiecte de studii, care sunt discutate în capitolele anterioare, pot fi utilizate împreună cu constatările din studiile randomizate pentru a încerca să răspundă la aceste întrebări.

O altă problemă se referă la costurile intervenţiilor. De exemplu, multe tratamente ale infecţiilor cu virusul imunodeficienţei umane (HIV) sunt foarte scumpe şi astfel de tratamente pot fi accesibile în ţările cu venituri mari, dar pot să nu fie accesibile în multe ţări cu venituri mici şi medii. Pe măsură ce sunt dezvoltate medicamente (generice) mai noi şi mai puţin costisitoare, sunt adesea efectuate studii pentru a determina dacă alternativele mai noi şi mai puţin costisitoare sunt la fel de eficiente ca şi intervenţiile mai scumpe a căror eficacitate a fost deja documentată. Astfel de studii sunt adesea denumite *studii de echivalenţă* şi sunt concepute pentru a determina dacă intervenţiile mai puţin costisitoare sunt la fel de eficiente ca şi tratamentele mai scumpe. Termenul *de studii de non-inferioritate* a fost folosit şi pentru astfel de evaluări. Aceste studii ar trebui să fie diferenţiate de *studiile de superioritate,* în care agenţii nou dezvoltaţi sunt evaluaţi pentru a determina dacă sunt mai eficienţi (superiori) decât intervenţiile disponibile în prezent.

Patru etape în testarea noilor medicamente în Statele Unite

Pe măsură ce se dezvoltă noi medicamente, Administraţia pentru Alimente şi Medicamente din SUA urmează o secvenţă standard de patru faze pentru testarea şi evaluarea acestor noi agenţi:

- ***Studii de fază I:*** Aceste studii sunt studii clinice farmacologice - studii mici pe 20 până la 80 de pacienţi care analizează problemele de siguranţă cu noul medicament sau alt tratament. Sunt examinate efectele toxice şi farmacologice, inclusiv siguranţa, intervalele sigure de dozare la om şi efectele secundare observate cu noul tratament. Dacă medicamentul trece aceste studii, apoi trece prin studii *de fază II* .
- ***Studii de fază II:*** studiile de fază II constau în investigaţii clinice pe 100 până la 300 de pacienţi pentru a evalua eficacitatea noului medicament sau a tratamentului şi pentru a evalua în continuare siguranţa relativă a acestuia. Dacă medicamentul trece studiile de fază II, este apoi testat în studii *de fază III* .
- ***Studii de fază III:*** Aceste studii sunt studii controlate randomizate pe scară largă pentru eficacitate şi

siguranță relativă Aceste studii includ adesea 1.000 până la 3.000 sau mai mulți participanți. Recrutarea unui număr atât de mare de participanți poate fi foarte dificilă și adesea necesită recrutarea din mai multe centre de studiu. Atunci când dificultățile de recrutare sunt anticipate încă de la început, studiul poate fi conceput în etapa de planificare ca un studiu multicentric. Dacă medicamentul trece faza *III* testare, poate fi aprobat și licențiat pentru marketing.

Studii de fază IV: S-a recunoscut din ce în ce mai mult că anumite efecte adverse ale medicamentelor, cum ar fi cinogeneza auto (cancer) și teratogeneza (malformații congenitale), pot să nu devină manifeste timp de mulți ani. De asemenea, este posibil ca astfel de efecte adverse ale noilor medicamente să fie atât de rare încât să nu fie detectabile chiar și în studiile clinice randomizate relativ mari, dar să devină evidente numai atunci când medicamentul este utilizat de populații mari după ce a început comercializarea. Din acest motiv, *faza IV* studiile, care sunt numite și *supraveghere după punerea pe piață,* sunt importante pentru monitorizarea noilor agenți pe măsură ce aceștia intră în uz general de către public. Studiile de fază IV nu sunt studii randomizate și nu sunt deloc studii, spre deosebire de studiile de fază I, II și III. Deoarece studiile de fază IV stabilesc efectele secundare ale unui nou tratament după ce medicamentul a fost comercializat, participanții nu sunt randomizați. Pentru ca concluziile unei astfel de supraveghere după punerea pe piață să fie valide, este esențial un sistem de foarte înaltă calitate de raportare a efectelor adverse. În timp ce studiile de fază IV se concentrează adesea pe numărul de efecte secundare raportate și pe numărul de persoane care au primit noul agent și au dezvoltat efecte secundare, studiile de fază IV sunt adesea foarte valoroase în furnizarea de dovezi suplimentare cu privire la beneficii și pentru a ajuta la optimizarea utilizării noului agent.

Secvența riguroasă descrisă mai sus a protejat publicul american împotriva multor agenți periculoși. În ultimii ani însă, presiunea de a accelera procesarea de noi agenți pentru tratarea HIV și a sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA) a condus la o reexaminare a acestui proces de aprobare. Se pare probabil că orice modificări care se vor face în cele din urmă în procesul de aprobare nu vor rămâne limitate la medicamentele utilizate împotriva SIDA, ci vor avea de fapt ramificații extinse pentru procesul general de aprobare a noilor medicamente. Schimbările făcute în viitor vor avea, prin urmare, implicații majore pentru sănătatea publicului atât în Statele Unite, cât și în întreaga lume.

Cinci studii majore randomizate în Statele Unite

PROGRAMUL DE DETECȚIE ȘI URMAR HIPERTENSIUNEA

Dacă se controlează sau nu în mod agresiv tensiunea arterială la persoanele hipertensive este o provocare clinică continuă. În anii 1960, un studiu al Administrației Veteranilor a demonstrat că tratarea persoanelor care se confruntă cu o tensiune arterială destul de ridicată le poate reduce semnificativ mortalitatea, punând bazele controlului tensiunii arteriale în Statele Unite. [5] Întrebarea dacă terapia antihipertensivă aduce beneficii persoanelor cu tensiune arterială crescută doar modest (tensiune arterială diastolică de 90 până la 104 mm Hg) a rămas fără răspuns. Deși am putea reduce tensiunea arterială la astfel de persoane, efectele secundare ale agenților antihipertensivi sunt o îngrijorare. Dacă nu pot fi demonstrate anumite beneficii pentru sănătatea pacienților, utilizarea acestor agenți antihipertensivi nu ar fi justificată la persoanele a căror tensiune arterială este doar minim crescută.

multicentric de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale (HDFP) a fost astfel conceput pentru a investiga beneficiile tratării hipertensiunii ușoare până la moderate. În acest studiu, din 22.994 de subiecți care erau eligibili pentru că aveau tensiune arterială diastolică crescută, 10.940 au fost randomizați fie la îngrijirea în trepte, fie la grupul de îngrijire referită (Fig. 11.10).

Îngrijirea în trepte însemna tratament după un protocol precis definit, în baza căruia tratamentul era schimbat atunci când o scădere specificată a tensiunii arteriale nu a avut loc într-o anumită perioadă. Grupul de comparație a pus o problemă: din punctul de vedere al designului studiului, un grup care *nu a primit îngrijire* pentru hipertensiune ar fi putut fi de dorit. Cu toate acestea, anchetatorii au considerat că este nejustificat din punct de vedere etic să renunțe la îngrijirea antihipertensive de la subiecții hipertensivi cunoscuți. Astfel, subiecții din grupul de comparație au fost redirecționați către propriii lor medici (îngrijire obișnuită [UC]), și, prin urmare, acest grup a fost numit *grup de îngrijire recomandată.* Mortalitatea în

ambele grupuri pe o perioadă de 5 ani a fost apoi investigată. [6]

Fig. 11.11 arată că la fiecare interval de la intrarea în studiu, pacienţii din grupul de îngrijire în trepte au avut o mortalitate mai mică decât cei din grupul de îngrijire recomandată. În Fig. 11.11 vedem că acelaşi model

a avut loc la cei cu doar creşteri uşoare ale tensiunii arteriale.

Rezultatele sunt prezentate mai detaliat în tabel 11.4 , în care datele sunt prezentate în funcţie de tensiunea arterială diastolică la intrarea în studiu anterior tratamentului antihipertensiv. Coloana din dreapta arată reducerea procentuală a mortalităţii pentru grup de îngrijire în trepte: cea mai mare reducere a avut loc la acei subiecţi cu o creştere minimă a presiunii diastolice.

Acest studiu a avut un impact considerabil în încurajarea medicilor să trateze chiar şi creşterile uşoare până la moderate ale tensiunii arteriale. A fost criticat, totuşi, din cauza absenţei unui grup netratat pentru comparaţie. Nu numai că aceşti pacienţi au fost redirecţionaţi către propriii lor medici, dar nu a existat nicio monitorizare a îngrijirii care le-au fost oferite de către medicii lor . Prin urmare, unele probleme rămân în interpretarea acestor date. Chiar şi astăzi, oamenii diferă dacă a existat într-adevăr o obiecţie etică legitimă pentru includerea unui grup placebo netratat în acest studiu sau dacă

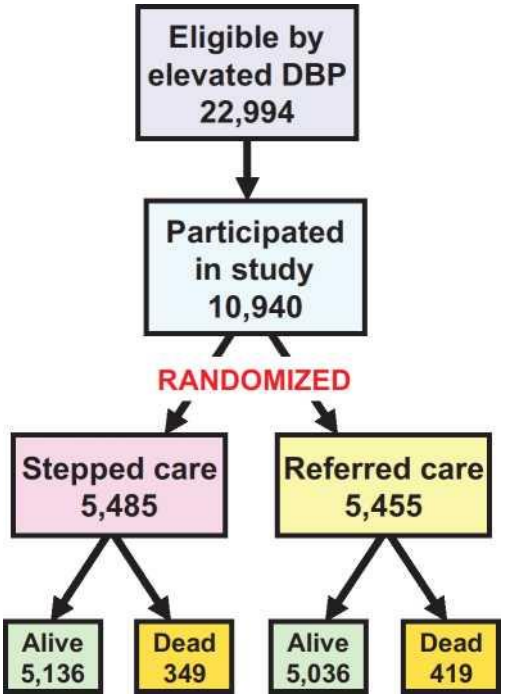


Fig. 11.10 Proiectarea programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. *DBP,* tensiune arterială diastolică.

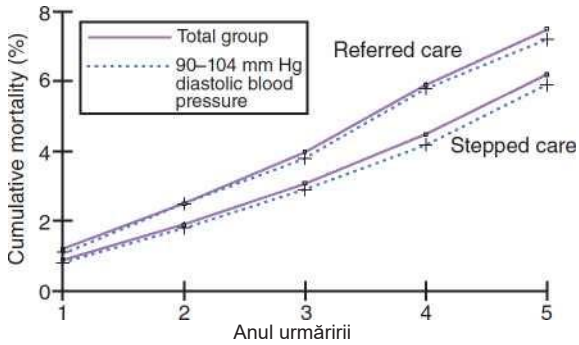


Fig. 11.11 Mortalitatea cumulativă de toate cauzele în funcție de starea tensiunii arteriale și tipul de îngrijire primită în Programul de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. (Modificat din Grupul de Cooperare al Programului de Detecție și Urmărire a Hipertensiunii: Concluziile de cinci ani ale Programului de Detectare și Urmărire a Hipertensiunii: I. Reducerea mortalității persoanelor cu hipertensiune arterială, inclusiv hipertensiune ușoară. *JAMA.* 1979;242:2562-2571.)

TABLE 11.4 Mortality From All Causes During the Hypertension Detection and Follow-Up Program

Diastolic Blood Pressure at Entry (mm Hg)	Stepped Care	Referred Care	5-YEAR DEATH RATE SC	5-YEAR DEATH RATE RC	Mortality Reduction in SC Group (%)
90-104	3,903	3,922	5.9	7.4	20.3
105-114	1,048	1,004	6.7	7.7	13.0
>115	534	529	9.0	9.7	7.2
Total	5,485	5,455	6.4	7.7	16.9

RC, Referred care; *SC,* stepped care.

From Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: I. Reduction in mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA.* 1979;242:2562-2571.

a existat o problemă etică în proiectarea unui studiu costisitor care a fost greu de realizat şi a lăsat atât de multă incertitudine şi dificultăţi în interpretare.

PROCESUL DE INTERVENŢIE PENTRU FACTORI DE RISC MULTIPI

O problemă serioasă în studiile pe scară largă, care necesită investirea unor resurse extraordinare, financiare sau de altă natură, şi care durează ani de zile pentru a fi finalizate, este că interpretarea lor este adesea întunecată de o problemă de proiectare sau metodologie care poate să nu fi fost apreciată într-o etapă incipientă a studiului. Trialul de intervenţie cu factori de risc multiplu (MRFIT) a fost un studiu randomizat conceput pentru a determina dacă mortalitatea cauzată de infarctul miocardic ar putea fi redusă prin modificări ale stilului de viaţă şi alte măsuri. În acest studiu, un grup a primit intervenţie specială (SI), constând în îngrijire în trepte pentru hipertensiune arterială şi educaţie intensivă şi consiliere despre schimbările stilului de viaţă. Grupul de comparaţie a primit UC în comunitate. Pe o perioadă medie de urmărire de 7 ani, nivelurile factorilor de risc ale bolii coronariene (CHD) au scăzut mai mult la bărbaţii SI decât la bărbaţii UC (Fig. 11.12).

Cu toate acestea, până la sfârşitul studiului, nu au fost evidente diferenţe semnificative statistic între grupuri, fie în ceea ce priveşte mortalitatea CHD, fie mortalitatea de orice cauză (Fig. 11.13). Ce poate fi dus la asta?

Probleme serioase au complicat interpretarea acestor rezultate. În primul rând, studiul a fost realizat într-un moment în care mortalitatea din cauza bolilor coronariene era în scădere în Statele Unite. În plus, nu a fost clar dacă lipsa de diferenţă găsită în acest studiu se datora faptului că schimbările în stilul de viaţă nu au făcut nicio diferenţă sau pentru că grupul de control, singur, a făcut aceleaşi schimbări în stilul de viaţă ca cele făcute de multe alte persoane din Statele Unite în această perioadă. Schimbări larg răspândite în alimentaţie, creşterea exerciţiilor fizice şi renunţarea la fumat au avut loc în mare parte din populaţie, astfel încât grupul de control poate să fi fost „contaminat" cu unele dintre schimbările de comportament care au fost încurajate în grupul de studiu într-o manieră formală şi structurată.

Acest studiu arată, de asemenea, problema utilizării -măsurilor intermediare ca obiective ale eficacităţii în studiile randomizate. Deoarece orice efect asupra mortalităţii poate dura ani pentru a se manifesta, este tentant să se utilizeze măsuri care ar putea fi afectate mai

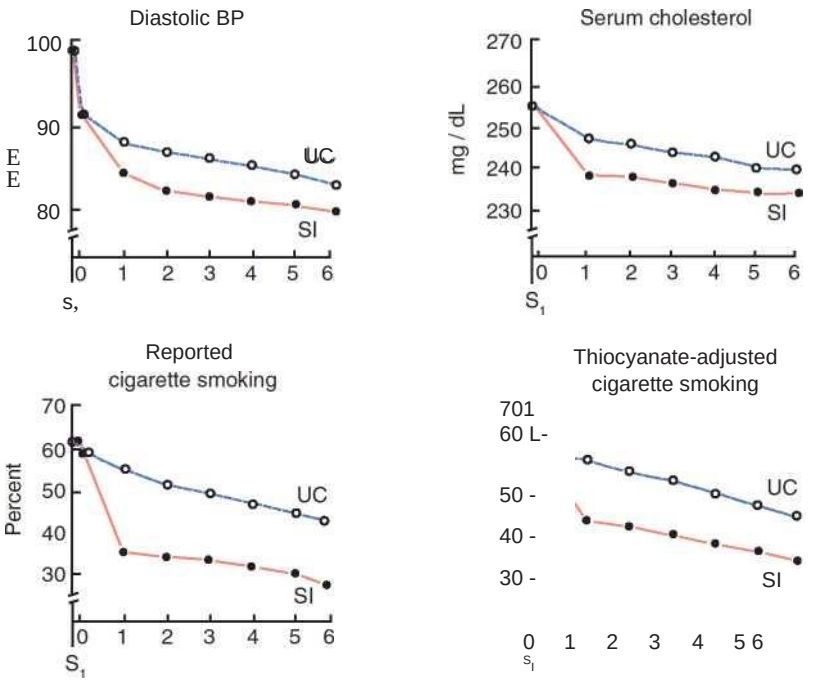


Fig. 11.12 Mean risk factor levels by year of follow-up for Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group participants. *BP*, Blood pressure; *S1*, first screening visit; *SI*, special intervention; *UC*, usual care. (From Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 1982;248:1465-1477.)

devreme de intervenţie („indicatori proxy ”). Totuşi, aşa cum se vede aici, deşi intervenţia a reuşit să reducă fumatul, nivelul colesterolului şi

tensiunea arterială diastolică, pe baza acestor modificări nu s-a putut concluziona că intervenţia a fost eficientă, deoarece obiectivul studiului a fost acela de a determina dacă intervenţia ar putea reduce mortalitatea CHD, ceea ce nu a făcut.

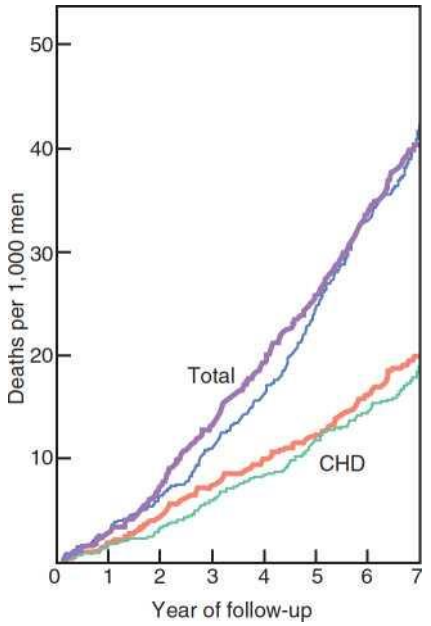


Fig. 11.13 Rata cumulativă a bolii coronariene *(CHD)* și a mortalității totale pentru participanții la Grupul de cercetare cu intervenții cu factori de risc multipli. Linia grea indică bărbații care primesc îngrijire obișnuită; linia subțire indică bărbații care primesc o intervenție specială. (De la Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: risk factor changes and mortality results. *JAMA.* 1982;248:1465-1477.)

Din cauza acestor probleme, care apar adesea în studii foarte mari şi costisitoare, unii au susţinut că aceeaşi investiţie financiară într-un număr de studii mai mici efectuate de diferiţi investigatori din diferite populaţii ar putea fi o alegere mai înţeleaptă: dacă rezultatele ar fi consistente, ar putea fi mai credibile datorită capacităţii de generalizare, în ciuda problemelor de dimensiune mai mică a eşantionului (care afectează puterea statistică) care ar apărea în studiile individuale.

STUDIU DE PREVENIRE A CANCERULUI DE SÂN UTILIZAREA TAMOXIFEN

Observaţia că femeile tratate cu tamoxifen pentru cancerul de sân au avut o incidenţă mai mică a cancerului la celălalt sân (contralateral) a sugerat că tamoxifenul ar putea avea valoare în prevenirea cancerului de sân. Pentru a testa această ipoteză, un studiu randomizat a fost iniţiat în 1992. Până în septembrie 1997, 13.388 de femei cu vârsta de 35 de ani sau mai mult au fost înrolate în studiu şi au fost repartizate aleatoriu să primească fie placebo, fie 20 mg pe zi de tamoxifen timp de 5 ani. În martie 1998, un comitet independent de monitorizare a datelor a decis că dovezile unei reduceri a riscului de cancer de sân erau suficient de puternice pentru a justifica oprirea studiului înainte de data de încheiere planificată. După cum se vede în Fig. 11.14 , ratele cumulate ale cancerului de sân atât invaziv, cât şi neinvaziv au fost semnificativ reduse la femeile care au primit tamoxifen. În acelaşi timp, aşa cum se vede în Fig. 11.15 , ratele de cancer endometrial invaziv au fost crescute în grupul cu tamoxifen. Când se ia decizia

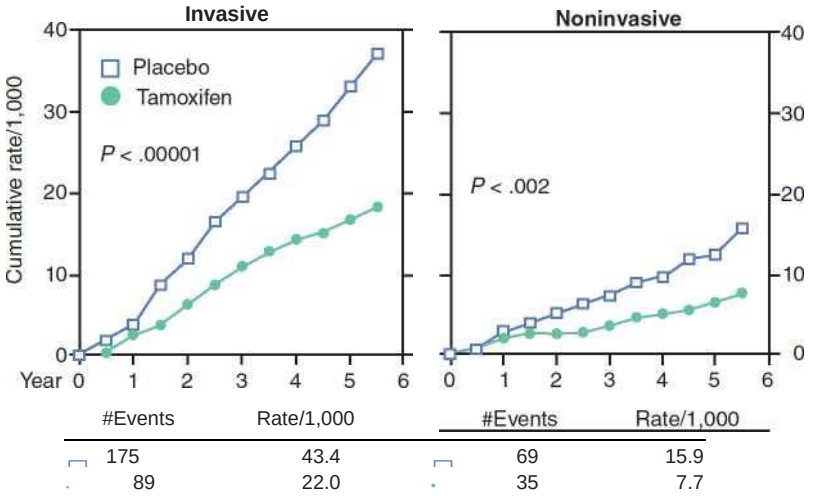


Fig. 11.14 Cumulative rates of invasive and noninvasive breast cancer occurring in participants receiving placebo or tamoxifen. (From Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.)

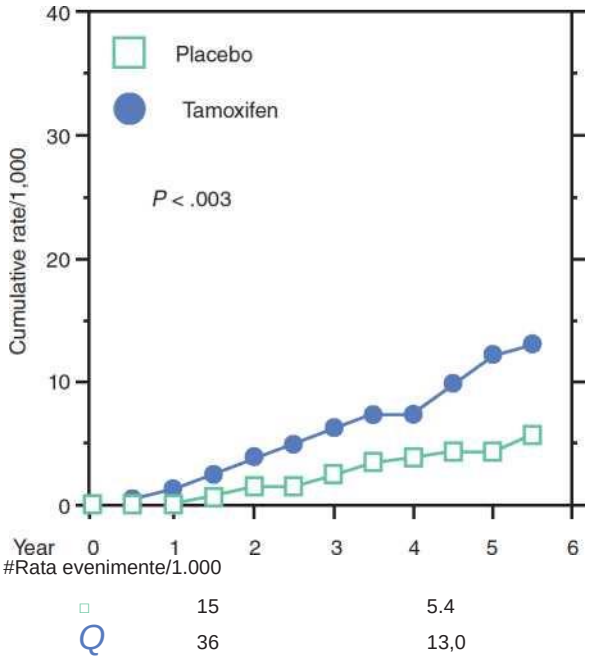


Fig. 11.15 Ratele cumulative ale cancerului endometrial invaziv care apar la participanții care au primit placebo sau tamoxifen. (De la Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL și colab. Tamoxifen pentru prevenirea cancerului de sân: raport al Studiului P-1 al Proiectului Adjuvant Chirurgical Național de Sân și Intestin. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388.)

dacă să utilizați tamoxifen pentru prevenirea cancerului de sân, beneficiile potențiale ale tamoxifenului trebuie să fie cântărite față de incidența crescută a efectelor secundare neprevăzute - în acest caz, cancerul endometrial. Imaginea este și mai complicată de faptul că, la momentul publicării rezultatelor acestui studiu, două studii mai mici din Europa nu au găsit o reducere similară cu cea raportată în studiul din SUA. Astfel, problema aici este una dintre beneficii versus rău; în plus, se pune întrebarea de ce alte studii nu au demonstrat același efect marcat asupra incidenței cancerului de sân și cum ar trebui luate în considerare rezultatele acestor studii în elaborarea politicii publice în acest domeniu.

Studii randomizate pentru evaluarea intervențiilor larg acceptate

Studiile controlate randomizate pot fi utilizate în două scopuri majore: (1) pentru a evalua noi forme de intervenție înainte ca acestea să fie aprobate și recomandate pentru uz general și (2) pentru a evalua intervenții care sunt foarte controversate sau care au fost utilizate sau recomandate pe scară largă fără a fi niciodată evaluate în mod adecvat. În evaluarea impactului pe care studiile randomizate controlate îl au asupra practicii medicale, cea din urmă utilizare demonstrează provocarea schimbării abordărilor utilizate în practica medicală existentă, care este posibil să nu fi fost bine evaluată. Două exemple de astfel de utilizare sunt prezentate în această secțiune.

UN PROC DE CHIRURGIE ARTROSCOPICA LA GENUNCHI PENTRU OSTEOARTRITĂ

Aproximativ 6% dintre adulții cu vârsta peste 30 de ani și 12% dintre adulții cu vârsta peste 65 de ani au dureri semnificative la genunchi din cauza osteoartritei. În Statele Unite, o operație efectuată frecvent pentru pacienții cu dureri de genunchi și semne de osteoartrită a fost intervenția chirurgicală artroscopică cu spălare (spălare) sau debridare (curățare) a articulației genunchiului cu ajutorul unui artroscop. S-a estimat că procedura este efectuată pe mai mult de 225.000 de adulți de vârstă mijlocie și mai în vârstă în fiecare an, la un cost anual de peste 1 miliard de dolari.

Într-un număr de studii controlate randomizate, în care pacienții cărora li s-a administrat debridare sau spălare a genunchiului au fost comparați cu martori care nu au primit niciun tratament, cei care au fost tratați au raportat o îmbunătățire mai mare a durerii de genunchi decât cei care nu au fost tratați. Alte studii, însă, în care doar soluția salină a fost injectată în genunchi, au raportat, de asemenea, îmbunătățirea simptomelor genunchiului. Astfel, a devenit clar că beneficiile percepute ar putea fi legate mai mult de așteptările pacientului (cum ar fi un efect placebo) decât de eficacitatea reală, deoarece îmbunătățirile subiective raportate de pacienți au fost mai probabile atunci când pacienții nu erau mascați dacă au primit sau nu tratament chirurgical. Pentru a rezolva problema dacă lavajul artroscopic sau debridarea reduce simptomele durerii de genunchi la pacienții cu osteoartrita, a fost necesar un studiu controlat randomizat în care martorii să aibă un tratament simulat. În iulie 2002, Moseley și colegii au raportat un studiu randomizat frumos condus al acestei proceduri, folosind artroscopie simulată pentru controale. [7]

Designul acestui studiu este prezentat în Fig. 11.16 . O sută optzeci de veterani au fost randomizați într-un grup care a primit debridare artroscopică (59), un grup

care a primit lavaj artroscopic (61) sau un grup placebo care a primit o intervenţie simulată (placebo) (60). Intervenţia simulată a constat într-o incizie cutanată şi debridare simulată fără introducerea unui artroscop. Rezultatele care au fost măsurate au inclus nivelul de durere la genunchi, determinat de auto-rapoarte, şi funcţia fizică , aşa cum este determinată atât de auto-rapoarte, cât şi direct.

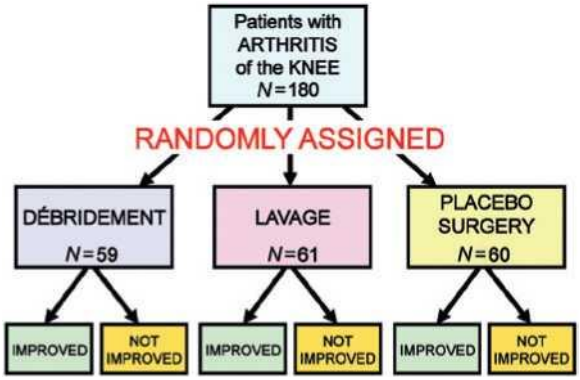
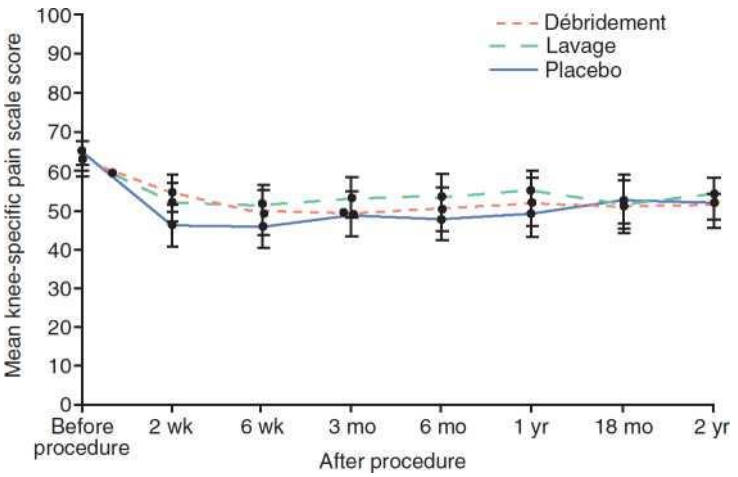


Fig. 11.16 Proiectarea unui studiu controlat de chirurgie artroscopică pentru osteoartrita genunchiului. (Pe baza Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ şi colab. Un studiu controlat de chirurgie artroscopică pentru osteoartrita genunchiului. *N Engl J Med.* 2002;347:81-88.)

observare. Aceste rezultate au fost evaluate pe o perioadă de 2 ani. Evaluatorii care au evaluat durerea şi nivelurile funcţionale la participanţi, precum şi participanţii înşişi au fost orbiţi faţă de repartizarea grupului de tratament pentru fiecare pacient.

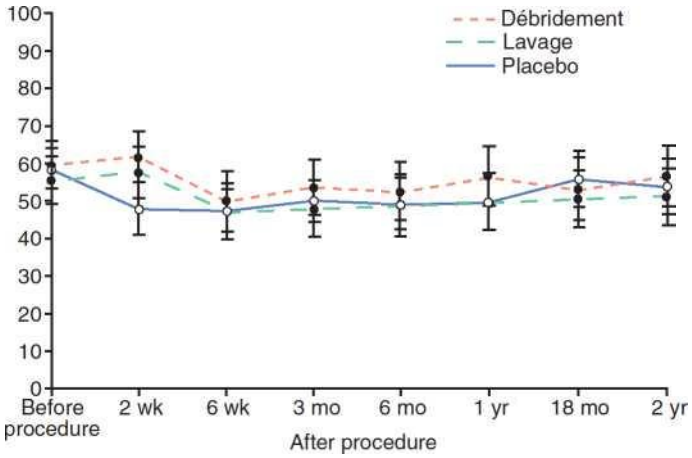
Rezultatele sunt afişate în Figurile. 11.17 şi 11.18 . În niciun moment niciun grup de intervenţie artroscopică nu a avut o uşurare mai mare a durerii decât grupul placebo (vezi Fig. 11.17). În plus, niciunul dintre grupurile de intervenţie nu a avut în niciun moment o îmbunătăţire semnificativ mai mare a funcţiei fizice decât grupul placebo (intervenţie simulată) (vezi Fig. 11.18).

Investigatorul principal al studiului, dr. Nelda Wray, de la Houston Veterans Affairs Medical Center, unde a fost efectuat studiul, a rezumat rezultatele spunând: „Studiul nostru arată că intervenţia chirurgicală nu este mai bună decât placebo – procedura în sine este inutilă". La o lună de la publicarea acestui studiu, Departamentul Afacerilor Veteranilor a emis un aviz pentru medicii săi, afirmând că procedura nu ar trebui efectuată în aşteptarea unei revizuiri suplimentare. Declaraţia consultativă spune că durerea de genunchi nu a fost un indicator suficient pentru intervenţie chirurgicală decât dacă există şi dovezi de „anomalii anatomice sau mecanice", care probabil ar putea fi îmbunătăţite printr-o astfel de procedură.



No. at risk								
Placebo	60	59	57	56	57	53	52	55
Lavage	61	59	57	59	59	57	56	55
Debridement	58	59	59	58	56	50	51	53

Fig. 11.17 Mean values (and 95% confidence intervals) on the Knee-Specific Pain Scale. Assessments were made before the procedure and 2 weeks, 6 weeks, 3 months, 6 months, 12 months, 18 months, and 24 months after the procedure. Higher scores i ndicate more severe pain. (From Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002;347(2):81-88.)



No. at risk

Placebo	60	59	57	56	57	54	52	55
Lavage	61	59	57	59	59	57	57	56
Debridement	58	58	59	58	55	51	51	53

Fig. 11.18 Mean values (and 95% confidence intervals) on the Walking-Bending Subscale of the Arthritis Impact Measurement Scales *(AIMS2).* Assessments were made before the procedure and 2 weeks, 6 weeks, 3 months, 6 months, 12 months, 18 months, and 24 m onthh after the procedure. Higher scores indicate poorer functioning. (From Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, et al. A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med.* 2002;347(2):81-88.)

EFECTUL SPRIJINULUI PSIHOSOCIAL DE GRUP ASUPRA SUPRAVIEȚUIRII PACIENȚILOR CU CANCER DE SÂN METASTATIC

În 1989, a fost raportat un studiu în care femeile cu cancer de sân metastatic au fost repartizate aleatoriu unui grup de terapie de susținere-expresivă (o intervenție comportamentală) sau unui grup de control. Terapia de susținere-expresivă este un tratament standardizat pentru pacienții cu o boală care pune viața în pericol, care încurajează un grup de participanți, condus de un terapeut, să-și exprime sentimentele și preocupările cu privire la boala lor și impactul acesteia. Acest studiu a arătat un beneficiu de supraviețuire, deși o analiză de supraviețuire nu fusese planificată inițial în studiu. Alte studii cu alte intervenții psihosociale nu au arătat niciun beneficiu de supraviețuire.

Pentru a clarifica această problemă, Goodwin și colegii [8] a efectuat un studiu randomizat multicentric în care 235 de femei cu cancer de sân metastatic au fost randomizate fie într-un grup care a primit terapie de susținere-expresivă, fie într-un grup de control care nu a primit această intervenție (Fig. 11.19). Dintre cele 235 de femei, 158 au fost repartizate grupului de intervenție și 77 grupului de control.

Pe durata studiului, supraviețuirea nu a fost prelungită la pacienții care au primit terapie de susținere-expresivă (Fig. 11.20). Cu toate acestea, starea de spirit

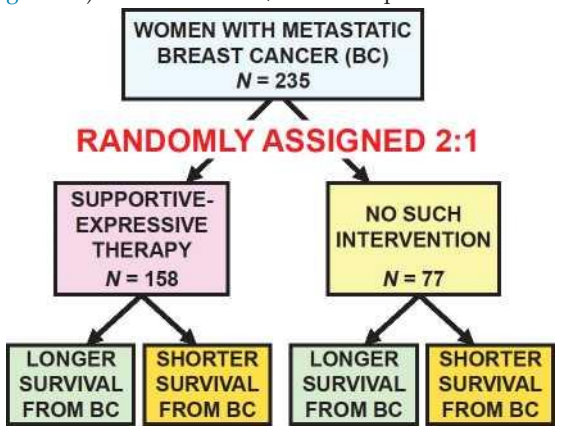


Fig. 11.19 Proiectarea unui studiu randomizat, controlat de sprijin psihosocial de grup privind supraviețuirea la pacienții cu cancer de sân metastatic. (Date de la Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, et al. Efectul suportului psihosocial de grup asupra supraviețuirii în cancerul de sân metastatic. *N Engl J Med.* 2001;345(24):1719-1726.)

iar percepția durerii s-a îmbunătățit, în special la femeile care au fost cele mai tulburate la intrarea în studiu. Deși constatările din literatură sunt încă mixte în ceea ce privește supraviețuirea și sunt efectuate studii suplimentare, rezultatele acestui studiu sugerează că nu există niciun beneficiu de supraviețuire din această intervenție. Prin urmare, dorințele femeilor care aleg să facă față lor

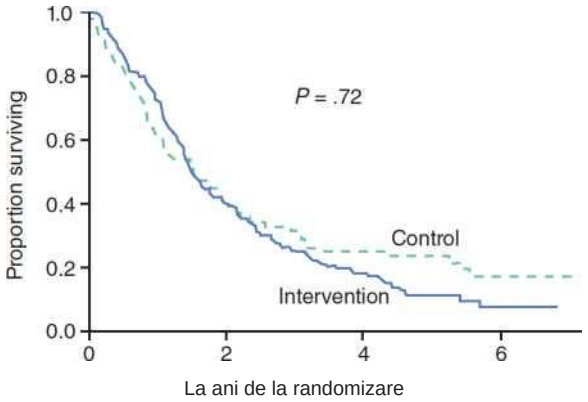


Fig. 11.20 Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier pentru femeile repartizate grupului de intervenție și grupului de control. Nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea între cele două grupuri. (De la Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, et al. Efectul suportului psihosocial de grup asupra supraviețuirii în cancerul de sân metastatic. *N Engl J Med* . 2001;345(24):1719-1726.)

boala în diferite moduri, inclusiv neîmpărtășirea sentimentelor lor într-un grup, ar trebui respectate. În plus, femeilor care preferă să nu participe la o astfel de terapie de grup în această perioadă dificilă din viața lor nu ar trebui sugerat că refuzul lor ar putea grăbi propriile morți.

Înregistrarea studiilor clinice

S-a recunoscut de mult timp că nu toate rezultatele studiilor clinice sunt publicate. Acest lucru poate reprezenta o problemă serioasă atunci când rezultatele din toate studiile clinice publicate sunt revizuite. De exemplu, dacă studiile clinice ale unui nou medicament sunt revizuite, dar numai cele care arată rezultate benefice au fost publicate și cele care arată rezultate negative (din anumite motive) nu au fost publicate, o concluzie eronată că *toate* studiile noului medicament au arătat un beneficiu clar din studiile publicate s-ar putea desprinde. Acest tip de problemă comună se numește *părtinire de publicare* sau părtinire de non-publicare. De exemplu, Liebeskind și colegii [9] a identificat 178 de studii clinice controlate de accident vascular cerebral ischemic acut raportate în limba engleză pe o perioadă de 45 de ani, din 1955 până în 1999, printr-o căutare sistematică a mai multor baze de date mari. Aceste studii au înrolat un total de 73.949 de subiecți și au evaluat 75 de agenți sau alte tipuri de intervenție. Ei au descoperit că problema părtinirii publicării este un factor important în revizuirea literaturii de specialitate privind studiile asupra accidentelor vasculare cerebrale ischemice acute. Studiile în care agentul testat s-a dovedit a fi dăunător au fost mult mai probabil să *nu* fie publicate decât studiile în care rezultatele au indicat că agentul testat este neutru sau benefic.

Mai mulți factori explică problema părtinirii publicării. Jurnalele sunt dornice să publice rezultate din studiile care arată efecte dramatice, mai degrabă decât rezultatele din studii care nu arată niciun beneficiu de la un nou medicament, dispozitiv sau altă intervenție medicală. Atât cercetătorii, cât și revistele par mai puțin interesați de studiile care arată fie că un nou tratament este inferior tratamentului actual , fie că constatările nu sunt clare într-un fel sau altul (descoperiri nule). O problemă și mai importantă contribuie la această problemă: companiile care dezvoltă noi medicamente și finanțează studii ale acestor medicamente doresc frecvent să păstreze rezultatele nepublicate atunci când nu prezintă beneficii sau prezintă efecte secundare grave sau când medicamentul studiat se dovedește a fi mai puțin eficient decât agenții disponibili în prezent. Companiile sunt în mod clar îngrijorate că rezultatele unor astfel de studii ar putea afecta negativ vânzările produsului și ar putea avea un impact semnificativ asupra profiturilor potențiale mari pe care le anticipează de la noul agent. Cu toate acestea, rezultatul net este ascunderea datelor, oferind o imagine a agentului – inclusiv eficacitatea și siguranța acestuia – care nu este completă, astfel încât autoritățile de reglementare, medicii și publicul să fie împiedicați să ia o decizie bazată pe dovezi (adică, o decizie bazată pe informațiile totale generate prin studiile clinice).

Amploarea riscului pentru sănătatea publică din raportarea selectivă a studiilor clinice și frecvența cu care are loc această raportare selectivă au determinat Comitetul Internațional al Editorilor de Reviste Medicale să adopte o politică, care a intrat în vigoare în 2005, conform căreia *toate* studiile clinice ale intervențiilor medicale trebuie să fie înregistrate într-un registru public de studii înainte ca orice participanți să fie înrolați în studiu. [10] Intervențiile medicale includ medicamente, proceduri chirurgicale, dispozitive, tratamente comportamentale și procese de - îngrijire a sănătății. Este necesară înregistrarea într-un registru accesibil publicului gratuit înainte ca orice studiu clinic să fie luat în considerare pentru publicare de către revistele majore care au fost de acord cu această politică. Depozitul federal pentru studiile clinice se găsește la Studii

clinice .gov pe internet. Începând cu 2017, se așteaptă ca toate studiile clinice finanțate de NIH să înregistreze și să trimită rezultatele studiului către ClinicalTrials.go , în conformitate cu *„Politica NIH privind diseminarea informațiilor privind studiile clinice finanțate de NIH”* (NOT-OD-16-149). [11]

Considerații etice

Multe probleme etice apar în contextul studiilor clinice. O întrebare ridicată frecvent este dacă randomizarea în sine este etică. Cum putem reține cu bună știință un medicament de la pacienți, în special de la cei cu boli grave și care pun viața în pericol? Randomizarea este etică numai atunci când nu știm dacă medicamentul A este mai bun decât medicamentul B. S-ar putea să avem unele indicii că un tratament este mai bun decât celălalt (și adesea acesta este motivul pentru efectuarea unui studiu în primul rând), dar nu suntem siguri. Adesea, totuși, nu este clar în ce moment „știm” că medicamentul A este mai bun decât medicamentul B. Întrebarea poate fi mai bine formulată ca: „Când avem dovezi adecvate pentru a susține concluzia că medicamentul A este mai bun decât medicamentul B?” O întrebare care a primit o atenție considerabilă în ultimii ani este dacă este etic să folosiți un placebo. [12] Implicită în această întrebare este problema dacă este etic să renunți la un tratament care sa dovedit a fi eficient. [13]

Întrebarea poate fi pusă și în sens invers: „Este etic să nu randomizezi?” Când luăm în considerare medicamentele, măsurile preventive sau sistemele de asistență medicală care se aplică unui număr mare de oameni, atât în Statele Unite, cât și în alte țări, mandatul poate fi să efectuăm un studiu randomizat pentru a rezolva problemele de beneficiu și rău și să nu continuăm să supunem oamenii la efecte toxice inutile și să trezească speranțe false, adesea cu cheltuială enormă. Prin urmare, întrebarea despre etica randomizării ar trebui pusă în ambele direcții: randomizare și nu randomizare.

O altă întrebare importantă este dacă consimțământul cu adevărat informat poate fi obținut în studii. Multe protocoale pentru studiile clinice multicentrate necesită ca pacienții să fie introduși în studiu imediat după diagnostic. Pacientul poate fi incapabil să-și dea consimțământul în acel moment, iar familia poate fi atât de șocată de diagnosticul care tocmai a fost primit și de implicațiile acestuia, încât întâmpină mari dificultăți în a face față noțiunii de randomizare și acordul de a fi randomizat. De exemplu, mare parte din progresul din ultimele decenii în tratamentul leucemiei infantile a fost rezultatul protocoalelor riguroase multicentrate care au impus înscrierea copilului imediat după ce a fost pus diagnosticul de leucemie. În mod clar, într-un asemenea moment, părinții sunt atât de necăjiți încât se poate pune întrebarea dacă sunt capabili să dea consimțământ cu adevărat informat. Cu toate acestea, doar prin astfel de studii riguroase s-au făcut progrese care au salvat viețile atâtor copii cu leucemie acută.

În cele din urmă, în ce circumstanțe ar trebui oprit un proces mai devreme decât era planificat inițial? Aceasta este, de asemenea, o problemă dificilă și poate apărea deoarece fie efectele dăunătoare, fie efectele benefice ale agentului devin evidente devreme, înainte ca întregul eșantion să fi fost înrolat, sau înainte ca subiecții să fi fost studiați pentru întreaga perioadă de urmărire. În multe studii, un comitet extern de monitorizare a datelor și siguranței analizează datele pe măsură ce sunt primite, iar consiliul ia această decizie, așa cum se vede, de exemplu, în Studiul privind sănătatea medicilor discutat în Capitolul 10 , în care două medicamente au fost testate simultan într-un design factorial: aspirina a fost testată pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare și beta-carotenul pentru prevenirea primară a cancerului. Consiliul extern de monitorizare a datelor a decis că rezultatele pentru aspirina au fost suficient de clare încât partea cu aspirina a studiului ar trebui să fie încheiată, dar că porțiunea de beta-caroten a studiului ar trebui continuată.

Concluzie

Studiul randomizat este standardul de aur pentru evaluarea eficacității măsurilor terapeutice, preventive și de altă natură atât în medicina clinică, cât și în sănătatea publică. Acest capitol și Capitolul 10 au oferit o privire de ansamblu asupra abordărilor de proiectare a studiilor în studiile randomizate și a măsurilor utilizate pentru a minimiza sau a evita selecția și alte tipuri de părtinire. Din punct de vedere societal, capacitatea de generalizare și preocupările etice sunt considerații majore, iar aceste probleme au fost discutate.

Epilog

Încheiem această discuție despre studiile randomizate citând un articol al lui Caroline și Schwartz, care a fost publicat în revista *Chest* în 1975. Articolul a fost intitulat

„Chicken Soup Rebound and Relapse of Pneumonia : Report of a Case”. [14]

Autorii și-au prezentat subiectul spunând:

Supa de pui a fost recunoscută de mult timp ca posedă o potență terapeutică neobișnuită împotriva unei game largi de agenți virali și bacterieni. Într-adevăr, încă din secolul al XII-lea, teologul, filozoful și medicul Moses Maimonides a scris: „Supa de pui... este recomandată ca aliment excelent, precum și ca medicament”. Rapoartele anecdotice anterioare cu privire la eficacitatea terapeutică a acestui agent, totuși, nu au furnizat detalii cu privire la durata adecvată a terapiei. Ceea ce urmează este un raport de caz în care retragerea bruscă a supei de pui a dus la o recidivă severă a pneumoniei. [14]

Autorii prezintă apoi un raport de caz al unui medic în vârstă de 47 de ani care a fost tratat cu supă de pui pentru pneumonie. Administrarea supei de pui a fost întreruptă prematur, iar pacienta a suferit o recidivă. Supa de pui fiind indisponibilă, recidiva a fost tratată cu penicilină intravenoasă.

Discuția autorilor prezintă un interes deosebit. Se citește parțial:

Eficacitatea terapeutică a supei de pui a fost descoperită pentru prima dată în urmă cu câteva mii de ani, când o epidemie extrem de fatală pentru tinerii egipteni părea să nu afecteze o minoritate etnică care locuia în aceeași zonă. Ancheta epidemiologică contemporană a relevat că dieta grupului care nu era afectat de epidemie conținea cantități mari dintr-un preparat făcut prin fierbere de pui cu diverse legume și ierburi. Este de remarcat în această privință că ordonanțe alimentare date lui Moise pe Muntele Sinai, în timp ce restricționau consumul a nu mai puțin de 19 tipuri de păsări, au scutit puiul de la interdicție. Unii savanți cred că rețeta supei de pui a fost transmisă lui Moise cu aceeași ocazie, dar a fost retrogradată în tradiția orală atunci când scripturile au fost canonizate. ... În timp ce supa de pui este acum utilizată pe scară largă împotriva unei varietăți de tulburări organice și funcționale, fabricarea ei rămâne în mare parte în mâinile persoanelor private și standardizarea s-a dovedit aproape imposibilă. Investigația preliminară a farmacologiei supei de pui (Bohbymycetin) a arătat că aceasta este ușor absorbită după administrarea orală. ... Administrarea parenterală nu este recomandată. [14]

Acest raport a stimulat mai multe scrisori către editor. Într-una, dr. Laurence F. Greene, profesor de urologie la Clinica Mayo, a scris:

Ați putea fi interesat să știți că am tratat cu succes impotența masculină cu un alt compus derivat din pui, citarabină de sodiu hexametilacetil lututria tetrazolaminã (Schmaltz [Upjohn]). Acest compus, atunci când este aplicat sub formă de unguent pe penis, nu numai că vindecă impotența, dar crește și libidoul și previne ejacularea precoce. ... Studiile preliminare indică faptul că efectele sale sunt legate de doză, în măsura în care actul sexual continuă timp de 5 minute când se aplică 5% unguent, 15 minute când se aplică 15% unguent și așa mai departe.

Am primit un grant în sumă de 650.000 USD de la Fundația Națională Științifică pentru a realiza un studiu prospectiv randomizat, controlat dublu-orb. Din păcate, nu putem obține un număr adecvat de subiecți, deoarece fiecare voluntar refuză să participe decât dacă îl asigurăm că va fi un subiect mai degrabă decât un control. [15]

REFERINȚE

1. Gehan E. Studii clinice în cercetarea cancerului. *Perspectivă pentru sănătatea mediului*. 1979;32:31.
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ și colab. Screening și mortalitatea prin cancer de prostată într-un studiu european randomizat. *N Engl J Med*. 2009;360:1320-1328.
3. Mant D. Pot studiile randomizate să informeze deciziile clinice despre pacienții individuali? *Lancet*. 1999;353:743-746.
4. Institutul de Medicină. *Priorități naționale inițiale pentru cercetarea eficienței comparative*. Washington, DC: National Academy Press; 2009. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id = 12648 . Accesat 5 octombrie 2017.
5. Grupul de studiu cooperativ al Administrației Veteranilor privind - agenții hipertensivi. Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială: rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 115 până la 129 mm Hg. *JAMA* . 1967;213:1028-1034.
6. Grupul de cooperare al programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale. Concluziile de cinci ani ale programului de detectare și urmărire a hipertensiunii arteriale: I. Reducerea mortalității persoanelor cu hipertensiune arterială, inclusiv hipertensiune arterială ușoară. *JAMA*. 1979; 242:2562.
7. Moseley JB, O'Malley K, Petersen NJ, și colab. Un studiu controlat de chirurgie artroscopică pentru osteoartrita genunchiului. *N Engl J Med* . 2002;347:81-88.
8. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, et al. Efectul suportului psihosocial de grup asupra supraviețuirii în cancerul de sân metastatic. *N Engl J Med* . 2001;345:1719-1726.
9. Liebeskind DS, Kidwell CS, Sayre JW, et al. Dovezi privind prejudecățile de publicare în raportarea studiilor clinice de accident vascular cerebral acut. *Neurologie* . 2006;67:973-979.
10. CD DeAngelis, Drazen JM, Frizelle FA. Înregistrarea studiilor clinice: o declarație a Comitetului Internațional al Editorilor Revistelor Medicale. *JAMA* . 2004;292:1363-1364.
11. National Institutes of Health. *Politica NIH privind diseminarea informațiilor privind studiile clinice finanțate de NIH*. https://grants.nih.gov/grants/guide/ notice-files/NOT-OD-16-149.html . Accesat 5 octombrie 2017.
12. Emanuel EJ, Miller FG. Etica studiilor controlate cu placebo: o cale de

mijloc. *N Engl J Med* . 2001;345:915-919.
13. Huston P, Peterson R. Reținerea tratamentului dovedit în cercetarea clinică. *N Engl J Med* . 2001;345:912-914.
14. Caroline NL, Schwartz H. Rebound supa de pui și recidiva de pneumonie: raportul unui caz. *Piept* . 1975;67:215-216.
15. Greene LF Controversa cu supa de pui [scrisoare]. *Piept.* 1975;68:605.

ÎNTREBĂRI DE REVIZUIRE PENTRU CAPITOLULE 10 ȘI 11

Scopul principal al repartizării aleatorii într-un studiu clinic este de a:

a. Asigurați-vă că subiecții de studiu sunt reprezentativi pentru populația generală
b. Facilitează dublu orb (mascare)
c. Facilitează măsurarea rezultatului variabile
d. Asigurați-vă că grupurile de studiu au caracteristici inițiale comparabile
e. Reduceți prejudecățile de selecție în alocarea tratamentului

2 - *O reclamă într-un jurnal medical spunea că „2.000 de subiecți cu dureri de gât au fost tratați cu noul nostru medicament. În decurs de 4 zile, 94% au fost asimptomatici." Anunțul susține că medicamentul a fost eficient. Bazat on the evidence given above, the claim:*

a. Is correct
b. May be incorrect because the conclusion is not based on a rate
c. May be incorrect because of failure to recognize a long-term cohort phenomenon
d. May be incorrect because no test of statistical significance was used
e. May be incorrect because no control or comparison group was involved

A *The purpose of a* double blind *or* double masked *study is to:*

a. Achieve comparability of treated and untreated subjects
b. Reduce the effects of sampling variation
c. Avoid observer and subject bias
d. Avoid observer bias and sampling variation
e. Avoid subject bias and sampling variation

In many studies examining the association between estrogens and endometrial cancer of the uterus, a one-sided significance test was used. The underlying assumption justifying a one-sided rather than a two-sided test is:

a. The distribution of the proportion exposed followed a "normal" pattern
b. The expectation before doing the study was that estrogens caused cancer of the uterus
c. The pattern of association could be expressed by a straight-line function
d. Type II error was the most important potential error to avoid
e. Only one control group was being used

In a randomized trial, a planned crossover design:

a. Eliminates the problem of a possible order effect
b. Must take into account the problem of possible residual effects of the first therapy
c. Requires stratified randomization
d. Eliminates the need for monitoring compliance and noncompliance
e. Enhances the generalizability of the results of the study

6 *Un studiu randomizat care a comparat eficacitatea a două medicamente a arătat o diferență între cele două (cu o valoare P* **<** *0,05). Să presupunem că, în realitate, însă, cele două medicamente nu diferă. Acesta este, prin urmare, un exemplu din următoarele:*

a. Eroare de tip I (**o** eroare)
b. Eroare de tip II (eroare **P**)
c. 1 — **a**
d. 1 **- P**
e. Nici una dintre cele de mai sus

of the following are potential benefits of a randomized clinical trial, except: The

a. likelihood that the study groups will be comparable is increased selection for a particular treatment is eliminated
b. The external validity of the study is increased
c.
d. Assignment of the next subject cannot be predicted
e. The therapy that a subject receives is not influenced by either conscious or subconscious bias of the investigator

Numărul de pacienți necesari într-un grup experimental și într-un grup de control pentru o probabilitate dată de a obține un rezultat semnificativ (test cu două fețe)

	DIFERENȚE ÎN RATELE DE CURARE ÎNTRE CELE DOUĂ GRUPE DE TRATAMENT					
Inferioară dintre cele două	**0,05**	**0,10**	**0,15**	**0,20**	**0,25**	**0,30**
0,05	420	130	69	44	36	31
0,10	680	195	96	59	41	35
0,15	910	250	120	71	48	39
0,20	1.090	290	135	80	53	42
0,25	1.250	330	150	88	57	44
0,30	1.380	360	160	93	60	44
0,35	1.470	370	170	96	61	44
0,40	1.530	390	175	97	61	44

a = 0,05; putere (1 - **p**) = 0,80.
Date de la Gehan E. Studii clinice în cercetarea cancerului. *Perspectivă pentru sănătatea mediului.* 1979;32:31

Întrebarea 8 se bazează pe tabelul de mai sus.

8 *O companie farmaceutică susține că un nou medicament G pentru o anumită boală are o rată de vindecare de 50% în comparație cu medicamentul H, care are o rată de vindecare de doar 25%. Vi se cere să proiectați un studiu clinic care compară medicamentele G și H. Folosind tabelul precedent, estimați numărul de pacienți necesari în fiecare grup de terapie pentru a detecta o astfel de diferență cu a = 0,05, ambele părți și P = 0,20.*

Numărul de pacienți necesari în fiecare grup de terapie este de _____ .

Folosiți-vă cunoștințele despre proiectarea studiului pentru a răspunde la întrebarea 9.

Choose the best study design from the list below for each of the following research questions. Each study design can only be used once.

a. Ecologic study
b. Cross-sectional study
c. Case-control study
d. Prospective cohort
e. Randomized trial

9a. _____ An investigator wishes to determine if the prevalence of syphilis is higher among men than women.

9b. _____ A researcher believes that a rare disease may be associated with use of a common lawn fertilizer.

9c. _____ Oficialii din domeniul sănătății din Baltimore City cred că un program de renunțare la fumat în combinație cu plasturi cu nicotină va fi mai eficient decât un singur program de renunțare la fumat.

9d. _____ Anchetatorii vor să stabilească riscul unor potențiale rezultate asupra sănătății din cauza consumului excesiv de alcool în rândul adulților tineri.

9e. _____ Un cercetător crede că județul rata nivelului de spitalizare pentru boli cardiovasculare va crește odată cu creșterea nivelului de poluare a aerului exterior.

Întrebările 10 și 11 implică următorul studiu controlat randomizat, care explorează efectele unui medicament în reducerea accidentelor vasculare cerebrale recurente:

Având în vedere povara tot mai mare a bolilor cardiovasculare, un cercetător proiectează un studiu controlat randomizat care vizează pacienții care au suferit un accident vascular cerebral în ultimele 30 de zile. Studiul testează dacă medicamentul A reduce probabilitatea reapariției accidentului vascular cerebral în comparație cu standardul actual de îngrijire (procesul de superioritate). În studiu, 300 de pacienți cu accident vascular cerebral sunt randomizați în două grupuri, în care grupul 1 primește medicamentul A și grupul 2 primește îngrijiri standard. Investigatorul a comparat incidența cumulativă a unui accident vascular cerebral recurent între ambele grupuri. Unii pacienți randomizați la standardul de îngrijire obțin medicamentul A prin alte mijloace. Între timp, unii participanți randomizați la medicamentul A au ajuns să nu-l ia. Rezultatele studiului randomizat controlat sunt mai jos:

	GRUPA 1		GRUPA 2	
	RANDOMIZAT LA MEDICAMENT A		RANDOMIZAT LA STANDARDUL DE ÎNGRIJIRI	
	A luat drogul A	Standard de îngrijire	A luat drogul A	Standard de îngrijire
A avut un accident vascular cerebral	10	20	5	40
Nu a avut un accident vascular cerebral recurent	80	40	15	90

10 *Cu o analiză intenționată de tratare, calculați raportul de incidență cumulativ pentru accidentul vascular cerebral recurent folosind standardul de îngrijire ca referință. Răspunsurile trebuie rotunjite la două zecimale.*

Raportul de incidență cumulat = _____

Cu o analiză per-protocol, calculați raportul de incidență cumulat pentru accidentul vascular cerebral recurent folosind standardul de îngrijire ca referință. Răspunsurile trebuie rotunjite la două zecimale.

Raportul de incidență cumulat = _____

Chapter 12

Estimarea riscului: Există o asociație?

Obiectivele de învățare

- Pentru a explora conceptul de risc absolut.
- Pentru a introduce și compara riscul relativ și raportul de șanse ca măsurători de asociere între o expunere și o boală.
- Pentru a calcula și interpreta un risc relativ într-un studiu de cohortă.
- Pentru a calcula și interpreta un raport de șanse într-un studiu de cohortă și într-un studiu caz-control și pentru a descrie când raportul de șanse este o estimare bună a riscului relativ.
- Pentru a calcula și interpreta un raport de șanse într-un studiu caz-control cu perechi potrivite.

În capitolele anterioare, am discutat modelele de bază ale studiilor care sunt utilizate în mod obișnuit în investigațiile epidemiologice. Acestea sunt prezentate schematic în Fig. 12.1 până la 12.3 .

Reamintim că diferența fundamentală dintre un studiu randomizat și un studiu de cohortă este că, într-un studiu de cohortă, subiecții nu sunt desemnați aleatoriu să fie expuși sau să rămână neexpuși, deoarece randomizarea la expunerea la agenți eventual toxici sau cancerigeni nu ar fi în mod clar acceptabilă. În caz contrar, studiile de cohortă și studiile randomizate sunt în esență echivalente . În consecință, studiile de cohortă sunt utilizate în multe studii de etiologie deoarece acest design de studiu ne permite să valorificăm populațiile care au avut o expunere specificată documentată și să le comparăm cu populațiile care nu au avut acea expunere. Studiile de caz- control sunt, de asemenea, folosite pentru a aborda întrebări de etiologie, deși adesea într-o fază mai exploratorie. Indiferent de designul utilizat, obiectivul este de a determina dacă există un risc în exces (incidență) sau poate un risc redus de (sau protejat de) o anumită boală în asociere cu o expunere sau caracteristică specificată. După cum sa menționat mai devreme, incidența este o măsură a riscului de îmbolnăvire. Riscul poate fi definit ca probabilitatea apariției unui eveniment (cum ar fi dezvoltarea unei boli).

Înainte de a descrie aceste abordări comparative, vom discuta conceptul de risc absolut.

Risc absolut

Incidența unei boli într-o populație este denumită *risc absolut*. Riscul absolut poate indica amploarea riscului la un grup de persoane cu o anumită expunere, dar pentru că nu ia în considerare riscul de îmbolnăvire la indivizii neexpuși, nu indică dacă expunerea este asociată cu un risc crescut de boală. Comparația este fundamentală pentru epidemiologie. Cu toate acestea, riscul absolut poate avea implicații importante atât în medicina clinică, cât și în politica de sănătate publică. De exemplu, o femeie care contractă rubeola în primul trimestru de sarcină și își întreabă medicul: „Care este riscul ca copilul meu să fie malformat?" i se dă un anumit număr ca răspuns. Pe baza acestor informații, ea poate decide să-și întrerupă sarcina sau să-și continue sarcina. Nu i se oferă în mod explicit date comparative, dar în general se face o comparație implicită: femeia se întreabă nu numai care este riscul ei, dar se întreabă și cum se compară acel risc cu ceea ce ar fi fost dacă nu ar fi contractat rubeola (acesta se numește contrafactualul *în* termeni de inferență cauzală, care va fi discutat mai târziu în această carte). Deci, deși riscul absolut nu prevede nicio comparație explicită, o comparație implicită este adesea făcută ori de câte ori ne uităm la incidența unei boli. Cu toate acestea, pentru a aborda problema asocierii, trebuie să folosim abordări care implică comparații explicite.

Cum determinăm dacă o anumită boală este asociată cu o anumită expunere?

Pentru a determina dacă există o asociere între o expunere specificată și o anumită boală, trebuie să stabilim, adesea folosind date obținute în secțiune transversală,

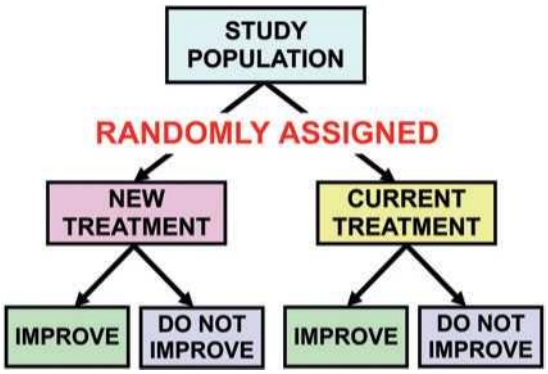


Fig. 12.1 Proiectarea unui studiu clinic randomizat. studii de caz-control sau de cohortă, dacă există un risc excesiv de boală la persoanele care au fost expuse la un anumit agent. Să luăm în considerare rezultatele unei investigații

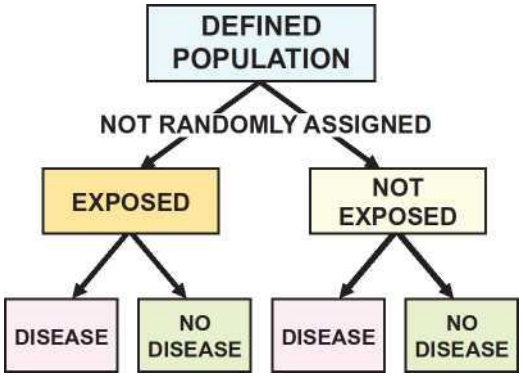


Fig. 12.2 Design of a cohort study.

a unui focar de boală alimentară. Alimentele suspecte au fost identificate, iar pentru fiecare aliment s-a calculat rata de atac (sau rata de incidență) a bolii pentru cei care au consumat hrana (expuși) și pentru cei care nu au mâncat hrana (neexpuși), așa cum se arată în Tabelul 12.1 .

Cum putem determina dacă un exces de risc este asociat cu fiecare dintre produsele alimentare? O abordare, prezentată în coloana C din Tabelul 12.2 , este de a calcula *raportul* dintre rata de atac (cele pe care le bănuim

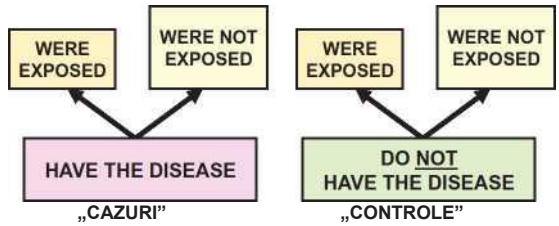


Fig. 12.3 Proiectarea unui studiu caz-control.

TABLE 12.1 **Foodborne Disease Outbreak: I. Percent of People Sick Among Those Who Ate and Those Who Did Not Eat Specific Foods**

Food	Ate (% Sick)	Did Not Eat (%
Egg salad	83	30
Macaroni	76	67
Cottage cheese	71	69
Tuna salad	78	50
Ice cream	78	64
Other	72	50

TABLE 12.2 **Foodborne Disease Outbreak: II. Ways of Calculating Excess Risk**

Food	**(A)** Ate (% Sick)	**(B)** Did not eat (% Sick)	**(C)** (A)/(B)	**(D)** (A) - (B) (%)
Egg salad	83	30	2.77	53
Macaroni	76	67	1.13	9
Cottage cheese	71	69	1.03	2
Tuna salad	78	50	1.56	28
Ice cream	78	64	1.21	14
Other	72	50	1.44	22

erau bolnavi) la cei care au mâncat fiecare aliment la rata de atac la cei care nu au mâncat hrana. O abordare alternativă pentru identificarea oricărui risc în exces la indivizii expuşi este prezentată în coloana D. Putem scădea riscul la cei care nu au mâncat hrana din riscul la cei care au consumat hrana. Diferenţa reprezintă excesul de risc absolut la cei care au fost expuşi .

Astfel, aşa cum s-a observat în acest focar de origine alimentară, pentru a determina dacă o anumită expunere este asociată cu o anumită boală, trebuie să stabilim dacă există un risc excesiv de îmbolnăvire la populaţiile expuse, comparând riscul de îmbolnăvire (în acest caz intoxicaţii alimentare) la populaţiile expuse cu riscul de îmbolnăvire la populaţiile neexpuse. Tocmai am văzut că un astfel de risc în exces poate fi calculat în următoarele două moduri:

1. Raportul dintre riscuri (sau dintre ratele de incidenţă) *:*

$$\frac{\text{Risc de îmbolnăvire în expus}}{\text{Risc de boală în neexpus}}$$

2. Diferenţa *de* riscuri (sau de rate de incidenţă):

h Risc de boală y în neexpuse)

Are vreo diferenţă metoda pe care o alegem pentru a

Disease risk pn exposed

calcula excesul de risc? Să luăm în considerare un exemplu ipotetic de două comunităţi, A şi B, văzute în Tabelul 12.3 .

În comunitatea A, incidenţa unei boli la persoanele expuse este de 40%, iar la persoanele neexpuse este de 10%. Există un risc în exces asociat cu expunerea? Ca şi în exemplul toxiinfecţiilor alimentare, putem calculaţi raportul dintre rate sau diferenţa dintre tarife. Raportul ratelor de incidenţă este de 4,0 . Dacă calculăm *diferenţa* dintre ratele de incidenţă, aceasta este de 30%. În comunitatea B, incidenţa la persoanele expuse este de 90%, iar la persoanele neexpuse este de 60%. Dacă calculăm *raportul* dintre incidenţa persoanelor expuse la persoanele neexpuse în populaţia B, acesta este 90/60, sau 1,5. Dacă calculăm *diferenţa* de incidenţă la persoanele expuse şi neexpuse din comunitatea B aceasta este, din nou, de 30%.

Ce ne spun aceste două măsuri? Există o diferenţă în ceea ce învăţăm din raportul dintre ratele de incidenţă în comparaţie cu diferenţa dintre ratele de incidenţă? Această întrebare este tema acestui capitol şi Capitolul 13 .

TABEL 12.3 Exemplu de comparare a două moduri de calculare a riscului în exces

	POPULAŢIA	
	O	B
Incidenţă (%)		
În expus	40	90
În neexpus	10	60
Diferenţa în ratele de incidenţă (%)	30	30
Raportul ratelor de incidenţă	4.0	1.5

Riscul relativ

CONCEPTUL DE RISC RELATIV

Atât studiile de caz-control şi de cohortă sunt concepute pentru a determina dacă există o asociere între expunerea la un factor şi dezvoltarea unei boli. Dacă o asociaţie există, cât de puternică este? Dacă efectuăm un studiu de cohortă, putem pune întrebarea în alt mod: „Care este raportul dintre riscul de îmbolnăvire la indivizii expuşi şi riscul de îmbolnăvire la indivizii neexpuşi ?" Acest raport se numeşte *riscul relativ* (RR):

$$\text{Risc relativ} = \frac{\text{Risc în expus}}{\text{Risc în neexpus}}$$

Riscul relativ poate fi definit şi ca probabilitatea ca un eveniment (dezvoltarea unei boli) să apară la persoanele expuse în comparaţie cu probabilitatea evenimentului la persoanele neexpuse sau ca raportul dintre aceste două probabilităţi.

INTERPRETAREA RISCULUI RELATIV

Cum interpretăm valoarea unui risc relativ?

1. Dacă riscul relativ este egal cu 1, numărătorul este egal cu numitorul, iar riscul la persoanele expuse este egal cu riscul la persoanele neexpuse. Prin urmare, nu există dovezi pentru vreun risc crescut la indivizii expuşi sau pentru vreo asociere a bolii cu expunerea în cauză.
2. Dacă riscul relativ este mai mare decât 1, numărătorul este mai mare decât numitorul, iar riscul la

persoanele expuse este mai mare decât riscul la persoanele neexpuse. Aceasta este o dovadă a unei asocieri pozitive, care poate fi cauzală (aşa cum se discută într-un capitol ulterior).

3. Dacă riscul relativ este mai mic decât 1, numărătorul este mai mic decât numitorul, iar riscul la persoanele expuse este mai mic decât riscul la persoanele neexpuse. Aceasta este dovada unei asocieri negative, care poate indica un efect protector. O astfel de constatare poate fi observată la persoanele cărora li se administrează un vaccin eficient („expuşi" la vaccin).

Aceste trei posibilităţi sunt rezumate în Tabelul 12.4 .

TABELUL 12.4 Interpretarea riscului relativ (RR) al unei boli

Dacă RR = 1	Riscul în expus egal cu riscul în neexpus (fără asociere)
Dacă RR > 1	Risc în expus mai mare decât risc în neexpus (asociere pozitivă; posibil cauzal)
Dacă RR < 1	Riscul în expus mai mic decât riscul în neexpus (asociere negativă; posibil protector)

CALCULUL RISCULUI RELATIV ÎN STUDII DE COORTA

Într-un studiu *de cohortă* riscul relativ poate fi calculat *direct.* Amintiţi-vă designul unui studiu de cohortă, văzut aici în Tabelul 12.5 .

În acest tabel, vedem că incidenţa la indivizii expuşi este

$$\frac{o}{a+b}$$

iar incidenta la indivizii neexpusi este

$$\frac{c}{c+d}$$

Calculăm riscul relativ după cum urmează:

$$\text{Risc relativ} = \frac{\text{Incidenţa în expus}}{\text{Incidenţa în neexpuse}} = \frac{\left(\frac{a}{a+b}\right)}{\left(\frac{c}{c+d}\right)}$$

Tabelul 12.6 prezintă un studiu de cohortă ipotetic de 3.000 de fumători şi 5.000 de nefumători pentru a investiga relaţia dintre fumat şi dezvoltarea bolii coronariene (CHD) pe o perioadă de 1 an.

TABELUL 12.5 Calculele de risc într-un studiu de cohortă

		[illegible]		
		Boala se dezvoltă	Boala nu se dezvoltă	Totaluri
Mai întâi, Selectaţi	Expus	*o*	*b*	*a* + *b*
	Nu expus	*c*	*d*	*c* + *d*
	$\frac{a}{a+b}$ = Incidenţa în expuse		$\frac{c}{c+d}$ = Incidenţa în nonexpuse	

	Ratele de incidenţă ale bolilor
	$\frac{o}{a+b}$
	$\frac{c}{c+d}$

TABELUL 12.6 Fumatul şi boala coronariană (CHD): Un studiu de cohortă ipotetic pe 3.000 de fumători de ţigări şi 5.000 de nefumători

		CHD dezvoltă	CHD Nu dezvoltă	incidenţă totală la 1.000 pe an
Fumaţi ţigări	84	2.916	3.000	28,0
Nu fumaţi ţigări	87	4.913	5.000	17.4

În acest exemplu:

$$\text{Incidența printre expuși} = \frac{}{3.000} = 28{,}0 \text{ la } 1.000$$

și

$$\text{Incidența în rândul celor neexpuși} = \frac{87}{5{,}000} = 17{,}4 \text{ la } 1.000$$

In consecinta,

$$\text{Risc relativ} = \frac{\text{Incidența în expus}}{\text{Incidența în neexpuse}}$$

$$\frac{28.0}{17.4} \quad 1.61$$

O expresie similară a riscurilor este observată într-un exemplu istoric din Tabelul 12.7 , care prezintă date din primii 12 ani ai studiului Framingham care leagă riscul de boală coronariană cu vârsta, sexul și nivelul colesterolului.

În primul rând, îndreptați-vă atenția către partea de sus a tabelului, care arată ratele de incidență la 1.000 de locuitori în Framingham în funcție de vârstă, sex și nivelul de colesterol seric. La bărbați, asocierea riscului cu nivelul de colesterol pare legată de doză; riscul crește pentru ambele grupe de vârstă cu creșterea nivelului de colesterol. Relația nu este la fel de consistentă la femei.

În jumătatea inferioară a tabelului, valorile au fost convertite în riscuri relative. Autorii au luat o rată de incidență de 38,2 la bărbații mai tineri cu niveluri scăzute de colesterol și i-au atribuit un risc de 1,0; aceste subiecte sunt considerate „neexpuse". Toate celelalte riscuri din tabel sunt exprimate în raport cu acest risc de 1,0. De exemplu, incidența de 157,5 la bărbații mai tineri cu un nivel de colesterol mai mare de 250 mg/dL este comparată cu rata de incidență de 38,2; împărțind 157,5 la 38,2 obținem un risc relativ de 4,1. Folosind aceste riscuri relative, este mai ușor să comparați riscurile și să identificați orice tendințe. Deși cel mai scăzut risc la bărbați a fost ales ca standard și stabilit la 1,0, autorii ar fi putut alege să stabilească oricare dintre valorile din tabel la 1,0 și să le facă pe toate celelalte în raport cu acesta. Astfel, atunci când se descrie riscul relativ, trebuie specificate categoriile numărătorului și numitorului (de exemplu, în Tabelul 12.7). riscul bărbaților mai tineri cu niveluri de colesterol **>** 250 mg/dL este de aproximativ patru ori mai mare decât al bărbaților mai tineri ale căror niveluri de colesterol sunt **<** 190 mg/dL). Un motiv pentru a alege o valoare scăzută ca standard este că majoritatea celorlalte valori vor fi mai mari de 1,0; pentru majoritatea oamenilor, tabelul este mai ușor

TABLE 12.7 Relationship Between Serum Cholesterol Levels and Risk of Coronary Heart ' Age Disease by and Sex: Framingham Study During First 12 Years

	MEN		WOMEN	
Serum Cholesterol (mg/dL)	**30-49 Years**	**50-62 Years**	**30-49 Years**	**50-62 Years**
		Incidence Rates (per 1,000)		
<190	38.2	105.7	11.1	155.2
190-219	44.1	187.5	9.1	88.9
220-249	95.0	201.1	24.3	96.3
250+	157.5	267.8	50.4	121.5
		Relative Risks[a]		
<190	1.0	2.8	0.3	4.1
190-219	1.2	4.9	0.2	2.3
220-249	2.5	5.3	0.6	2.5
250+	4.1	7.0	1.3	3.2

incidence for each subgroup is compared with that of males 30 to 49 years of age, with serum cholesterol levels less than 190 mg/dL (risk = 1.0).

From Truett J, Cornfield J, Kannel W. A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis.* 1967;20:511-524.

de citit atunci când mai puține valori sunt complet la dreapta zecimalei.

Fig. 12.4 prezintă date bazate pe fuziunea a 2.282 de bărbați de vârstă mijlocie urmăriți timp de 10 ani în cadrul studiului Framing ham și a 1.838 de bărbați de vârstă mijlocie urmăriți timp de 8 ani în Albany, New York. Datele leagă fumatul, nivelul colesterolului și tensiunea arterială cu riscul de infarct miocardic și decesul din cauza CHD. Amintiți-vă că în acest moment al istoriei, aceste asociații nu erau încă cunoscute, deși în prezent suntem cu toții de acord că sunt acum stabiliți factori de risc pentru bolile de inimă. Autorii au atribuit o valoare de 1 celui mai mic dintre riscurile din fiecare dintre cele două părți ale figurii, iar celelalte riscuri sunt calculate în raport cu această valoare. În stânga este prezentat riscul la nefumătorii cu niveluri scăzute de colesterol (care a fost stabilit la 1) și riscul la nefumătorii cu niveluri ridicate de colesterol; riscurile pentru fumătorii cu niveluri scăzute și ridicate de colesterol sunt calculate fiecare în raport cu riscurile pentru nefumătorii cu niveluri scăzute de colesterol. Rețineți că riscul este mai mare cu niveluri ridicate de colesterol și că acest lucru este valabil atât la fumători, cât și la nefumători (deși riscul este mai mare la fumători chiar și atunci când nivelul colesterolului este scăzut). Astfel, atât fumatul, cât și nivelurile crescute de colesterol contribuie la riscul de infarct miocardic și deces din cauza CHD. O analiză comparabilă cu tensiunea arterială și fumatul este prezentată în partea dreaptă a figurii.

Rata de cote (Cote relative)

Am văzut că, pentru a calcula un risc relativ, trebuie să avem valori pentru incidența bolii la cei expuși și a incidenței la cei neexpuși, așa cum se poate obține dintr-un studiu de cohortă. Totuși, într-un studiu *caz -control* , nu cunoaștem incidența în populația expusă sau incidența în populația neexpusă deoarece începem cu persoanele bolnave (cazuri) și persoanele nebolnave. Prin urmare, într-un studiu de caz -control *nu putem* calcula direct riscul relativ. În această secțiune vom vedea cum o altă măsură de asociere, *raportul cotelor* (OR), poate fi obținută fie dintr-un studiu de cohortă, fie dintr-un studiu caz-control și poate fi utilizată în locul riscului relativ. Vom vedea, de asemenea, că, deși nu putem calcula un risc relativ dintr-un studiu caz-control, în multe condiții putem obține o *estimare foarte bună* a riscului relativ dintr-un studiu caz-control folosind odds ratio.

DEFINIREA RAPORTULUI DE COHORT ÎN STUDIILE DE CAZ-CONTROL

În capitolele anterioare am discutat *proporția* populației expuse la care se dezvoltă boala și *proporția* populației neexpuse la care boala se dezvoltă într-un studiu de cohortă. În mod similar, în studiile caz-control, am discutat *proporția* de cazuri care au fost expuși și *proporția* de control care au fost expuși (Tabelul 12.8).

O abordare alternativă este utilizarea conceptului de *cote.* Când pariezi pe circuitul de curse, de obicei, iei în considerare șansele ca fiecare cal să câștige - așa-numitul sistem de ping cu handicap. Să presupunem că pariem pe un cal numit Epi Beauty, care are o probabilitate de 60% să

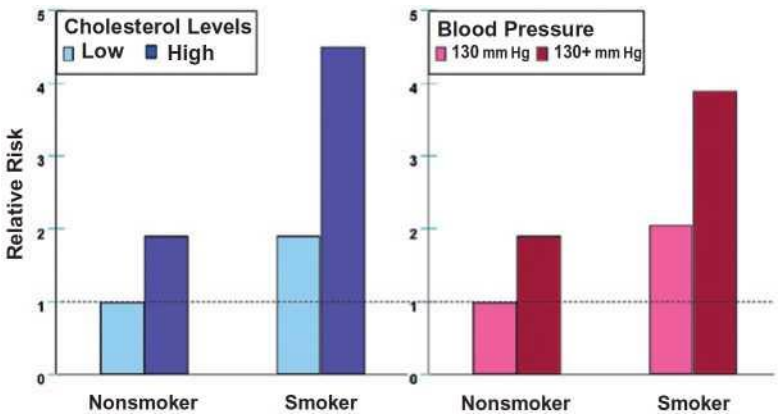


Fig. 12.4 Relative risk for myocardial infarction and death from coronary heart disease in men aged 30 to 62 years by serum cholesterol *(left)* and blood pressure levels *(right)* in relation to cigarette smoking. High cholesterol levels are defined as 220 mg/dL or greater. (Data from Doyle JT, Dawber TR, Kannel WB, et al. The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease. *JAMA.* 1964;190:886.)

câştige cursa *(P)*. Epi Beauty are, prin urmare, o probabilitate de 40% de a pierde (1 — *P*). Dacă acestea sunt probabilităţile, ce

TABLE 12.8 Calculation of Proportions Exposed in a Case-Control Study

Then Measure Past Exposure	First, Select: *Cases (with Disease)*	*Controls (without Disease)*
Were exposed	*a*	*b*
Were not exposed	*c*	*d*
Totals	*a* + *c*	*b* + *d*
Proportions exposed	$\frac{a}{a+c}$	$\frac{b}{b+d}$

sunt *şansele* ca calul să câştige cursa? Pentru a răspunde la aceasta, trebuie să ţinem cont de faptul că *şansele unui eveniment pot fi definite ca raportul dintre numărul de moduri în care evenimentul poate avea loc şi numărul de moduri în care evenimentul nu poate avea loc.* În consecinţă, şansele de câştig Epi Beauty, aşa cum au fost definite anterior, sunt următoarele:

$$\text{Cote} = \frac{\text{Probabilitatea ca Epi Beauty va câştiga cursa}}{\text{Probabilitatea } \textbf{ca} \text{ Epi Beauty va pierde cursa}}$$

Amintiţi-vă că, dacă *P* este probabilitatea ca Epi Beauty să câştige cursa, 1 — *P* este egal cu probabilitatea ca Epi Beauty să piardă cursa. În consecinţă, şansele de câştig Epi Beauty sunt:

$$\text{Cote} = \frac{P}{1-P} \text{ sau } 60\% = 40\% = 1{,}5:1 = 1{,}5$$

Este important să ţineţi cont de distincţia dintre *probabilitate* şi *cote.* În exemplul anterior:

$$\text{Probabilitatea de câştig} = 60\%$$

şi

$$\text{Şanse de câştig} = \frac{60\%}{40\%} = 1{,}5$$

Odds Ratio în studiile de cohortă

Să examinăm modul în care conceptul de şanse poate fi aplicat atât studiilor de cohortă, cât şi studiilor caz-control. Să luăm mai întâi în considerare designul studiului de cohortă prezentat în Fig. 12.5A . Prima noastră întrebare este: „Care este probabilitatea *(P)* ca boala să se dezvolte la o persoană expusă?" Răspunsul la aceasta este incidenţa bolii în rândul de sus (persoane expuse), care este egal cu $\frac{a}{a+b}$. Urmează să ne întrebăm: „Care sunt *şansele* ca boala să se dezvolte la o persoană expusă?" Din nou, uitându-mă doar la rândul de sus înăuntru Fig. 12.5A , vedem că există (*a* + *b*) persoane expuse; şansele ca boala să fie *un* dezvolta în ele sunt *a : b,* sau $\frac{P}{1-P}$. (Reamintim din $\frac{a}{b}$ exemplul Epi Beauty.) În mod similar, privind doar rândul de jos al acestui tabel, există (*c* + *d*) persoane neexpuse; probabilitatea ca boala să se dezvolte la persoanele neexpuse este $\frac{c}{c+d}$ şi şansele de bolile care se dezvoltă la aceste persoane neexpuse sunt *c: d,* sau $\frac{c}{d}$.

Aşa cum raportul dintre incidenţa celor expuşi şi incidenţa celor neexpuşi poate fi utilizat pentru a măsura o

asociere între expunere și boală, putem analiza și raportul dintre șansele ca boala să se dezvolte.

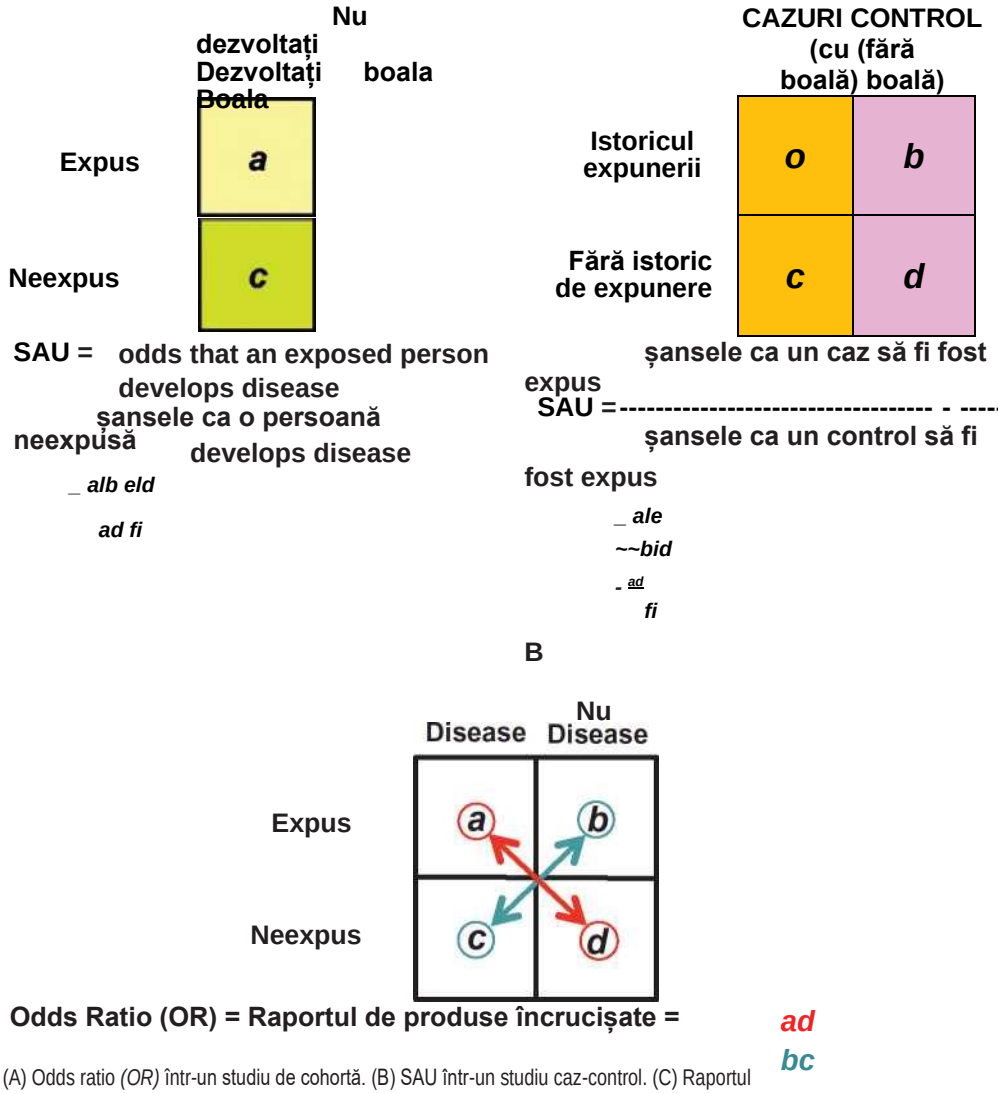


Fig. 12.5 (A) Odds ratio *(OR)* într-un studiu de cohortă. (B) SAU într-un studiu caz-control. (C) Raportul dintre produse încrucișate atât într-un studiu de cohortă, cât și într-un studiu caz-control.

la o persoană expusă șanselor că se va dezvolta la o persoană neexpusă. Oricare măsură a asocierii este valabilă într-un studiu de cohortă.

Într-un studiu de cohortă, pentru a răspunde la întrebarea dacă există o asociere între expunere și boală, putem fie folosi riscul relativ discutat în secțiunea anterioară, fie putem folosi odds ratio (numit și *cota relativă).* Într-un *studiu de cohortă,* raportul de șanse este definit ca *raportul dintre șansele de dezvoltare a bolii la persoanele expuse și șansele de dezvoltare a bolii la persoanele neexpuse* și poate fi calculat după cum urmează:

$$\frac{ad}{bc}$$

Odds Ratio într-un studiu caz-control

După cum tocmai am discutat, într-un *studiu caz-control,* nu putem calcula riscul relativ direct pentru a determina dacă există o asociere între expunere şi boală. Acest lucru se datorează faptului că, începând cu cazuri şi controale mai degrabă decât cu persoane expuse şi neexpuse, nu avem informaţii despre incidenţa bolii la persoanele expuse faţă de persoanele neexpuse. Cu toate acestea, deşi putem folosi cota de şanse ca măsură a asocierii dintre expunere şi boală într-un studiu caz-control, punem întrebări oarecum diferite: „Care sunt şansele ca un caz să fi fost expus?" Privind coloana din stânga din Fig. 12.5B , vedem că *şansele* ca un caz să fi fost expus sunt *a : c* sau - . Apoi, întrebăm: „Care sunt şansele ca un control *c*
a fost expus? Privind la coloana din dreapta, vedem că *şansele* ca un control să fi fost expus sunt *b*
b : d sau .
, *d*

Putem calcula apoi raportul de şanse, care, într-un studiu caz-control, este definit ca raportul dintre şansele ca cazurile au fost expuse şi şansele la care au fost expuse martorii. Aceasta se calculează după cum urmează:

reprezintă raportul de cote

$\frac{\left(\frac{a}{c}\right)}{\frac{b}{d}}$ (sau şanse relative) *atât în* $\frac{ad}{bc}$

cohortă (vezi Fig. 12.5A), cât

Thus, interestingly, $\frac{ad}{bc}$ şi în cazul controlului (vezi Fig. 12.5B) studii. În ambele tipuri de studii, cota cotelor este o măsură excelentă a faptului că

Raportul *de cote* este, de asemenea, cunoscut sub numele de

a certain exposure is associated with a specific disease.

celule diagonale *ale produselor încrucişate* într-un tabel 2 **X** 2 *ratio,* because it can be obtained by multiplying both

şi apoi împărţirea după cum se vede în Fig. 12.5C .*ad*

Reţineţi că, atunci când se calculează raportul de cote$_{bc}$,

ca raport de produse încrucişate, formatul tabelului trebuie să fie exact aşa cum se arată în Tabelul 12.5 (adică cazurile din coloana din stânga şi indivizii expuşi în rândul de sus). Nerespectarea acestui lucru va duce la o

Reţineţi, de asemenea, că, atât în studiile de cohortă, cât

incorrectly calculated odds ratio.

şi în studiile de caz-control, raportul de şanse poate fi calculat ca raport de produse încrucişate, ceea ce înseamnă că raportul de şanse de expunere dintr-un studiu caz-control este egal cu raportul de şanse de boală. De exemplu, într-un studiu caz-control al bolii Alzheimer, o afecţiune care este destul de comună la vârstnici, Tolppanen şi colab., [1] folosind un timp de întârziere de 5 ani, a constatat că cazurile au avut o şansă de leziuni cerebrale anterioare de 1,23 ori mai mare decât cea din martori. Atunci când raportăm aceste rezultate, ar fi corect, dar nu prea util să spunem că şansele de leziuni cerebrale (expunere) anterioare în cazuri au fost de 2,4 ori mai mari decât cele de la martori. Cu toate acestea, deoarece epidemiologia este întotdeauna preocupată de identificarea predictorilor de boală şi deoarece raportul şanselor de expunere este acelaşi cu raportul şanselor de boală, o descriere mai utilă a acestui rezultat ar fi că şansele de a dezvolta boala Alzheimer la persoanele cu o leziune cerebrală (expunere) a fost de 1,23 ori mai mare decât la cei fără un episod de leziune cerebrală. Cu alte cuvinte, chiar şi în studiile caz-control, interpretarea raportului de cote este întotdeauna prospectivă. (Reţineţi că, deoarece boala Alzheimer este frecventă la vârstnici, raportul de şanse din acest exemplu nu este considerat, în general, o estimare bună a riscului relativ şi, prin urmare, raportul de şanse trebuie descris în termeni de şanse, nu de riscuri. Vezi şi secţiunea de mai jos, intitulată „Când este cota de şanse o estimare bună a riscului relativ?")

Odds ratio sau raportul produselor încrucişate poate fi privit ca raportul dintre produsul celor două celule care susţin ipoteza unei asocieri (celulele *a* şi *d* — persoane bolnave care au fost expuse şi persoane nebolnave care nu au fost expuse), şi produsul celor două celule care infirmă ipoteza unei asocieri (celulele *b* şi *c* — persoanele nebolnave care au fost expuse şi persoanele bolnave care nu au fost expuse).

Interpretarea raportului de cote

Interpretăm raportul de cote aşa cum am interpretat riscul relativ. Dacă expunerea nu este legată de boală, cota cotelor va fi egală cu 1. Dacă expunerea este legată pozitiv de boală, cota cotelor va fi mai mare decât 1. Dacă expunerea este legată negativ de boală (adică este protectoare), cota cotelor va fi mai mică de 1.

CÂND ESTE RAPPORTUL DE COTE O ESTIMARE BUNĂ A RISCULUI RELATIV?

Într-un studiu caz-control, doar raportul de şanse poate fi calculat ca măsură de asociere, în timp ce într-

un studiu de cohortă, fie riscul relativ, fie raportul de şanse este o măsură validă de asociere. Cu toate acestea, mulţi oameni sunt mai confortabil să utilizeze riscul relativ, iar aceasta este măsura de asociere mai frecvent utilizată raportată în literatură atunci când sunt publicate studiile de cohortă. Chiar şi atunci când este utilizat cota de cote, oamenii sunt adesea interesaţi să ştie cât de bine aproximează riscul relativ. Chiar şi reviste clinice prestigioase sunt cunoscute că publică rapoarte ale studiilor caz-control şi că etichetează o coloană de rezultate ca *riscuri relative*. După ce aţi citit discuţia din acest capitol, ar trebui să fiţi îngroziţi să vedeţi o astfel de prezentare, deoarece acum ştiţi că riscurile relative nu pot fi calculate direct dintr-un studiu caz-control! În mod clar, ceea ce se înţelege este o *estimare* a riscurilor relative bazată pe cotele de şanse care sunt obţinute în studiile caz-control.

Când este odds ratio (cote relative) obţinute într-un studiu caz-control o bună aproximare a riscului relativ în populaţie? Când sunt îndeplinite următoarele trei condiţii:

1. Când *cazurile* studiate sunt reprezentative, în ceea ce priveşte istoricul de expunere, a tuturor persoanelor cu boală din populaţia din care au fost extrase cazurile.
2. Când *controalele* studiate sunt reprezentative, în ceea ce priveşte istoricul de expunere, a tuturor persoanelor fără boală din populaţia din care au fost extrase cazurile.
3. Când boala studiată nu apare frecvent.

Această a treia condiţie – cunoscută şi sub denumirea de „ipoteza rarităţii" – are un sens statistic, mai degrabă decât de sănătate publică. De exemplu, o boală cu o incidenţă de 4% la indivizii expuşi şi 2% la cei neexpuşi nu se poate spune că este rar întâlnită din punct de vedere al populaţiei. Cu toate acestea, din punctul de vedere al ipotezei rarităţii, boala este rară şi, prin urmare, riscul relativ (2,0) şi raportul de şanse (2,04) sunt practic aceleaşi.

A treia condiţie (că apariţia bolii nu este frecventă) poate fi explicată intuitiv după cum urmează:

Amintiţi-vă că există ($a + b$) persoane expuse. Deoarece majoritatea bolilor cu care avem de-a face apar rar , foarte puţine persoane dintr-o populaţie expusă vor dezvolta efectiv boala; în consecinţă, a este foarte mic în comparaţie cu b şi se poate aproxima ($a + b$) ca b , sau ($a + b$) = b . În mod similar, foarte puţine persoane neexpuse ($c + d$) dezvoltă boala şi putem aproxima ($c + d$) ca d , sau ($c + d$) = d . Prin urmare, putem calcula un risc relativ după cum urmează:

$$\frac{\left(\frac{a}{a+b}\right)}{\left(\frac{c}{c+d}\right)} \cong \frac{\left(\frac{a}{b}\right)}{\left(\frac{c}{d}\right)}$$

Din efectuarea acestui calcul, obţinem — , bc care este raportul de cote. Pentru cititorul dedicat, o derivare mai clară şi mai sofisticată este oferită în anexa la acest capitol.

Figurile. 12.6 şi 12.7 arătaţi două exemple de studii de cohortă care demonstrează modul în care odds ratio oferă o bună aproximare a riscului relativ atunci când apariţia unei boli este rară, dar nu şi atunci când este frecventă. În Fig. 12.6 apariţia bolii este rară şi vedem că riscul relativ este 2. Dacă acum calculăm un raport de şanse (produse încrucişate), găsim că este 2,02, ceea ce este o aproximare foarte apropiată.

Acum, să examinăm Fig. 12.7 , în care apariţia bolii este mai frecventă. Deşi riscul relativ este din nou de 2,0, cota cotelor este de 3,0, ceea ce este considerabil diferit de riscul relativ.

Prin urmare, vedem că raportul de cote este în sine o măsură validă de asociere fără a considera relativă

	Nu dezvoltaţi dezvoltarea bolii		
Exposed	**200**	**9,800**	**10,000**
Not exposed	**100**	**9,900**	**10,000**

Fig. 12.6 Exemplu: Odds ratio este o estimare bună a riscului relativ atunci când o boală este rară.

Relative risk = $\frac{200/10,000}{100/10,000}$

Odds ratio = $\frac{200 \times 9,900}{100 \times 9,800}$ = 2.02

	Develop disease	Do not develop disease	
Exposed	50	50	100
Not exposed	25	75	100

$$\text{Relative risk} = \frac{50/100}{25/100} = 2$$

$$\text{Odds ratio} = \frac{50 \times 75}{25 \times 50} = 3$$

Fig. 12.7 Exemplu: Odds ratio *nu este* o estimare bună a riscului relativ atunci când o boală *nu este* rare.

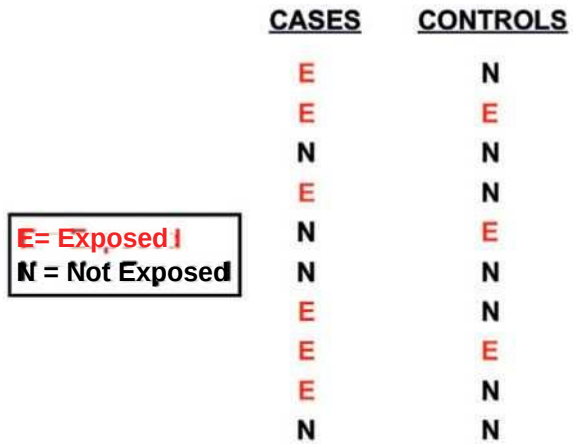


Fig. 12.8 A case-control study of 10 cases and 10 unmatched controls.

risc. Cu toate acestea, dacă alegeţi să utilizaţi riscul relativ ca indice de asociere, atunci când apariţia bolii este rară, cota de cote este o aproximare foarte bună a riscului relativ.

Amintiţi-vă:

- Cota relativă (odds ratio) este o măsură utilă a asocierii, în sine şi în sine, atât în studiile de caz-control, cât şi în studiile de cohortă.
- Într-un studiu de cohortă riscul relativ poate fi calculat direct.
- Într-un studiu caz-control riscul relativ nu poate fi calculat direct, astfel încât cotele relative sau raportul de cote (raportul dintre produse încrucişate) este utilizat ca estimare a riscului relativ atunci când riscul de boală este scăzut.

Studiul caz-control realizat de Arvonen et al. [2] este un exemplu de odds ratio ca o bună estimare a riscului relativ. Aceşti autori au găsit un raport de şanse de 2,4 pentru asocierea alergiei la laptele de vacă la sugar (expunere) cu dezvoltarea artritei idiopatice juvenile. Deoarece incidenţa acestei boli este foarte scăzută (aproximativ 13,9 la 100,0O0), [3] o interpretare corectă a raportului de şanse ar fi că *riscul* de boală la indivizii expuşi este de peste două ori mai mare decât cel la cei neexpuşi.

EXEMPLE DE CALCUL DE RAPORTURI DE COTE ÎN STUDIILE DE CAZ-CONTROL

În această secţiune, vom calcula cotele de cote în două studii caz-control (unul în care controalele *nu au fost* potrivite cu cazurile, iar celălalt în care au *fost* potrivite). În scopul acestor exemple, să presupunem următoarele: bugetul nostru de cercetare este incredibil de mic, aşa că am efectuat un studiu caz-control de doar 10 cazuri şi 10 controale. Poate că această boală tocmai a fost recunoscută şi există foarte puţine cazuri identificate până în prezent; cu toate acestea, boala în sine este foarte letală! *N* indică un individ neexpus, iar *E* indică un individ *expus* .

Calcularea cotelor într-un studiu de caz-control fără egal

Să presupunem că acest studiu caz-control se face fără nicio potrivire a controalelor cu cazurile şi că obţinem rezultatele văzute în Fig. 12.8 . Astfel, 6 din cele 10 cazuri au fost expuse şi 3 din cele 10 controale au fost expuse. Dacă aranjam aceste date într-un tabel 2 **X** 2, obţinem următoarele:

Raportul de şanse din acest studiu *fără pereche* este egal cu raportul produselor încrucişate:

$$\text{Raportul cotelor} = \frac{}{bc}$$

$$\text{Odds ratio} = \frac{42}{12} = 3.5$$

TABELUL 12.9 **Exemplu de calculare a unui raport de cote dintr-un studiu caz-control**

		Mai întâi, Selectați	
		Controale pentru cazurile CHD	
Apoi Măsurați expunerea trecută	Fumători	112 *(a)*	176 *(b)*
	nefumători	88 *(c)*	224 *(d)*
	Totaluri	200 *(a + c)*	400 *(b + d)*
	Proporții fumând țigări	56%	44%

$$\text{Raportul cotelor} = \frac{ad}{bc} = \frac{112 \times 224}{176 \times 88} = 1{,}62$$

CHD, Boala coronariană.

Tabelul 12.9 prezintă date dintr-un studiu de caz-control fără pereche privind fumatul și CHD. Literele *a, b, c* și *d* au fost introduse pentru a identifica celulele tabelului 2 **X** 2 care sunt utilizate pentru calcul. Raportul de cote, calculat din aceste date, este după cum urmează:

$$\text{Odds ratio} = \frac{ad}{bc} = \frac{112 \times 224}{176 \times 88} = 1.62$$

Calcularea cotelor într-un studiu de caz-control cu perechi potrivite

După cum sa discutat anterior, la selectarea populației de studiu în studiile caz-control, controalele sunt adesea selectate prin potrivirea fiecăruia cu un caz în funcție de variabile despre care se știe că sunt legate de riscul de boală, cum ar fi sexul, vârsta sau rasa (folosind potrivirea individuală sau perechile potrivite). Rezultatele sunt apoi analizate în termeni de perechi caz-control, mai degrabă decât pentru subiecți individuali.

Ce tipuri de combinații caz-control sunt posibile în ceea ce privește istoricul expunerii? În mod clar, dacă expunerea este dihotomică (o persoană este fie expusă, fie nu), sunt posibile doar următoarele patru tipuri de perechi caz-control:

Concordant pairs	1. Perechi în care au fost expuse *atât* cazul, cât și controlul 2. Perechi în care nu au fost expuse *nici* carcasa, nici controlul
	I 3. Perechi în care cazul a fost expus dar controlul nu
Discordant pairs	4. Perechi în care controlul a fost expus dar cazul nu

Rețineți că perechile caz-control care au avut aceeași experiență de expunere sunt denumite *perechi concordante* , iar cele cu experiență diferită sunt denumite *perechi discordante* . Aceste posibilități sunt prezentate schematic - într-un tabel 2 **X** 2. Rețineți că, spre deosebire de alte tabele 2 **X** 2 pe care le-am examinat anterior, cifra din fiecare celulă reprezintă perechi de subiecți (adică, *perechi caz-control), nu* subiecți individuali. Astfel, tabelul conține *o* pereche — în care au fost expuse atât cazul, cât și controlul; *b* perechi — în care cazul a fost expus și controlul nu; *c* perechi — în care cazul nu a fost expus și martor a fost expus; și *d* perechi — în care nici cazul, nici controlul nu au fost expuse.

Calculul raportului de cote într-un astfel de studiu cu perechi potrivite se bazează numai pe *perechile discordante* (*b* şi *c*). Perechile concordante (*a* şi *d* , în care cazurile şi controalele au fost ambele expuse sau ambele nu au fost expuse) sunt ignorate deoarece nu contribuie la cunoaşterea noastră despre modul în care cazurile şi controalele diferă în ceea ce priveşte istoria trecută de expunere.

Raportul de şanse pentru perechile potrivite este, prin urmare, raportul dintre perechile discordante (adică raportul dintre numărul de perechi în care cazul a fost expus şi controlul nu a fost, la numărul de perechi în care controlul a fost expus şi cazul nu). Raportul de cote pentru tabelul 2 **X** 2 precedent este următorul:

$$\text{Raportul cotelor perechilor potrivite} = \frac{b}{c}$$

Din nou, raportul de cote pentru perechi potrivite poate fi privit ca raportul dintre numărul de perechi care susţin ipoteza unei asocieri (perechile în care cazul a fost expus şi controlul nu a fost) şi numărul de perechi care infirmă ipoteza unei asocieri (perechile în care controlul a fost expus şi cazul nu a fost expus).

Să ne uităm acum la un exemplu de calcul al raportului de cote într-un studiu caz-control cu perechi potrivite (Fig. 12.9). Să revenim la studiul nostru cu buget redus, care a inclus doar 10 cazuri şi 10 controale: acum studiul nostru este conceput astfel încât fiecare control a fost asociat individual cu un caz, rezultând 10 *perechi caz-control.*

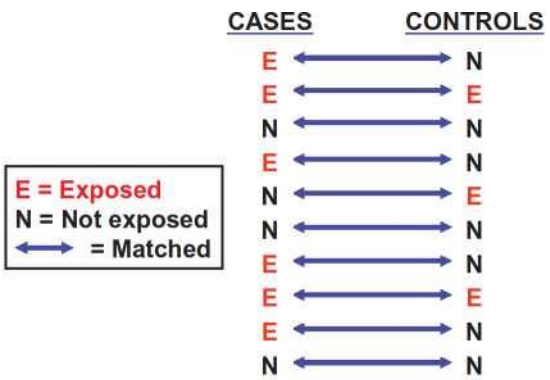


Fig. 12.9 A case-control study of 10 cases and 10 matched controale.

(săgeţile orizontale indică potrivirea perechilor). Dacă folosim aceste constatări pentru a construi un tabel 2 **X 2 pentru** *perechi* , obţinem următoarele:

		Controla Expus	Controla Nu Expus
Case	*Exposed*	2	4
	Not Exposed	1	3

Reţineţi că există două perechi în care au fost expuse *atât* cazul, cât şi controlul şi trei perechi în care *nici* cazul , *nici* controlul nu au fost expuşi. Aceste perechi concordante sunt ignorate în analiza perechilor potrivite.

Există patru perechi în care cazul a fost expus şi controlul nu şi o pereche în care controlul a fost expus şi cazul nu.

Prin urmare, raportul de cote pentru perechile potrivite este după cum urmează:

$$\text{Raportul cotelor perechilor potrivite} = \frac{b}{c} = \frac{4}{1} = 4$$

Controale normale

Cazuri	8+ lb	<8 lb	Total
8+ lb	8	18	26
<8 lb	7	38	45
Total	15	56	71

18 RAPORT DE COTE = —- = 2,57

$X^2 =$ 4,00, $P = 0,046$

Fig. 12.10 Greutatea la naştere a copilului indice: comparaţie între perechi de cazuri şi controale normale (> 8 lb vs. < 8 lb). (Date de la Gold L, Tonascia J, şi colab. Factori de risc pentru tumorile cerebrale la copii. *Am J Epidemiol.* 1979;109:309-319.)

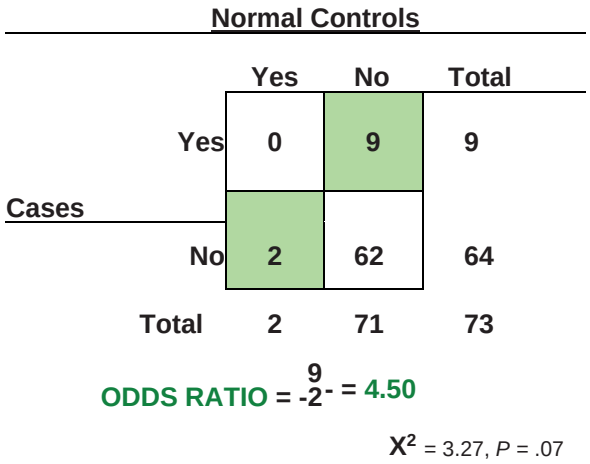


Fig. 12.11 Exposure of index child to sick pets: matched-pairs compararea cazurilor și controalelor normale. (Date de la Gold E, Gordis L, Tonascia J, et al. Factori de risc pentru tumorile cerebrale la copii. *Am J Epidemiol.* 1979;109:309-319.)

Figurile. 12.10 şi 12.11 prezintă date selectate din studiul caz-control al tumorilor cerebrale la copii care a fost discutat într-un capitol anterior. Datele sunt afişate pentru două variabile. Fig. 12.10 prezintă o analiză a perechilor potrivite pentru greutatea la naştere. O serie de studii au sugerat că copiii cu greutăţi mai mari la naştere prezintă un risc crescut de anumite tipuri de cancer la copil. În această analiză, *expunerea* este definită ca greutatea la naştere mai mare de 8 lb. Rezultatul este un raport de şanse de 2,57.

În Fig. 12.11 a este prezentată analiza perechilor potrivite pentru expunerea la animalele de companie bolnave. Cu mulţi ani în urmă, Studiul Tri-State Leucemie a constatat că mai multe cazuri de leucemie decât martorii au avut animale de companie de familie. Interesul pentru virusurile oncogene a stimulat interesul pentru expunerea la animalele de companie bolnave ca posibilă sursă a unor astfel de agenţi. Gold şi colegii au explorat această întrebare în studiul lor caz-control, [4] iar rezultatele sunt afişate în Fig. 12.11 . Deşi raportul de cote a fost de 4,5, numărul de perechi discordante a fost foarte mic.

Deşi exemplele menţionate mai sus sunt puţin istorice, modul în care se face calculul atât al RR, cât şi al OR este acelaşi în articolele de cercetare mai contemporane. Cu toate acestea, prezentarea actuală a rezultatelor se concentrează mai mult pe ajustarea la potenţialele variabile de confuzie.

Concluzie

Acest capitol a introdus conceptele de risc absolut, risc relativ şi raport de cote. În Capitolul 13 ne referim la un alt aspect important al riscului: riscul atribuibil. Vom revizui apoi modelele studiilor şi indicii de risc care au fost discutaţi înainte de a aborda utilizarea acestor concepte în derivarea inferenţelor cauzale.

REFERINȚE

1. Tolppanen AM, TAipale H, Hartikainen S. Leziuni ale capului sau ale creierului şi boala Alzheimer: un studiu de registru de caz-control imbricat *Alzheimers Dement.* 2017;13:1371-1379.
2. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, et al. Alergia la laptele de vacă în copilărie şi dezvoltarea ulterioară a artritei idiopatice juvenile: un studiu caz-control bazat pe registru *Am J Epidemiol.* 2017;186: 237-244.
3. Towner SR, Michet CJ Jr, O'Fallon WM, et al. Epidemiologia artritei juvenile în Rochester, Minnesota 1960-1979. *Artrita Rheum.* 1983;26:1208-1213.
4. Gold E, Gordis L, Tonascia J, et al. Factori de risc pentru tumorile cerebrale la copii. *Am J Epidemiol.* 1979;109:309-319.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 12

1 | *Din 2872 de persoane care au primit radioterapie în copilărie din cauza timusului mărit, cancerul tiroidian s-a dezvoltat în 24 şi o tumoare benignă tiroidiană s-a dezvoltat în 52. Un grup de comparaţie a fost format din 5.055 de copii care nu au primit un astfel de tratament (fraţii şi surorile copiilor care au primit radioterapie). În perioada de urmărire, niciunul din grupul de comparaţie nu a dezvoltat cancer tiroidian, dar tumorile tiroidiene benigne s-au dezvoltat în şase. Calculaţi riscul relativ pentru tumorile benigne ale tiroidei:* _____

Întrebările 2 şi 3 se bazează pe informaţiile prezentate în tabelul următor.

Într-un mic studiu pilot, 12 femei cu cancer uterin şi 12 fără boală aparentă au fost contactate şi au fost întrebate dacă au folosit vreodată estrogen. Fiecare femeie cu cancer a fost comparată după vârstă, rasă, greutate şi paritate cu o femeie fără boală. Rezultatele sunt prezentate mai jos:

Perechea nr.	Femei cu cancer uterin	Femei fără cancer uterin
1	Utilizator de estrogen	Neutilizator de estrogen
2	Neutilizator de	Neutilizator de
3	Utilizator de	Utilizator de
4	Utilizator de	Utilizator de
5	Utilizator de	Neutilizator de
6	Neutilizator de	Neutilizator de
7	Utilizator de	Neutilizator de
8	Utilizator de	Neutilizator de
9	Neutilizator de	Utilizator de
10	Neutilizator de	Utilizator de
11	Utilizator de	Neutilizator de
12	Utilizator de estrogen	Neutilizator de estrogen

Care este riscul relativ estimat *de cancer atunci când se analizează acest studiu ca un studiu de perechi potrivite?*

a. 0,25
b. 0,33
c. 1.00
d. 3.00
e. 4.20

A *Depare perechile. Care este riscul relativ* estimat *de cancer atunci când se analizează acest studiu ca un studiu* de neegalat *proiecta?*

a. 0,70
b. 1.43
c. 2,80
d. 3.00
e. 4.00

Într-un studiu al unei boli în care au fost constatate toate cazurile care s-au dezvoltat, dacă riscul relativ de asociere între un factor şi boală este egal sau mai mic de 1,0 *, atunci:*

a. Nu există nicio asociere între factor si boala
b. Factorul protejează împotriva dezvoltării boala
c. Fie potrivirea, fie randomizarea a fost nereuşită
d. The comparison group used was unsuitable, and a valid comparison is not possible
e. There is either no association or a negative association between the factor and the disease

Întrebările de la 5 la 7 se bazează pe următoarele informații.

Talbot și colegii săi au efectuat un studiu asupra morții subite neașteptate la femei. Datele despre istoricul fumatului sunt prezentate în tabelul următor.

Istoricul fumatului pentru cazurile de boală cardiacă aterosclerotică, moarte subită și control (fumător actual, 1 + pachet/zi) [Perechi potrivite], județul Allegheny, 1980

	Controale		
Cazuri Zi	Fumatul 1+Pachet/ Zi	Fumatul <1 Pachet/ Zi	Totaluri
Fumat 1+ pachet/zi	2	36	38
Fumat <1 pachet/zi	8	34	42
Totaluri	10	70	80

Modificat din Talbott E, Kuller LH, Perper J, Murphy PA. Moarte subită neașteptată la femei: origini biologice și psihosociale. *Am J Epidemiol.* 1981;114:671-682.

Calculați raportul de cote pentru perechi potrivite pentru aceste date.

6 *Folosind datele din tabel, nepotriviți perechile și calculați un raport de cote nepotrivit.* _____

7 *Care sunt șansele ca controalele să fumeze 1 + pachet/zi?* _____

Întrebările 8 și 9 se bazează pe informațiile prezentate în tabelul următor.

Rata bolilor cardiace aterosclerotice (ASHD) la 10.000 de locuitori, după vârstă și sex, Framingham, Massachusetts

Vârsta la începutul studiilor (an)	BĂRBAȚI		FEMEI	
	Tarifele ASHD la examenul inițial	Examene de urmărire anuale (incidență anuală medie)	Tarifele ASHD la examenul inițial	Examene de urmărire anuale (incidență anuală medie)
29-34	76,7	19.4	0,0	0,0
35-44	90,7	40,0	17.2	2.1
45-54	167,6	106,5	111.1	29.4
55-62	505,4	209.1	211.1	117,8

Riscul relativ de a dezvolta ASHD după intrarea în acest studiu la bărbați în comparație cu femeile *este:*

a. Approximately equal in all age groups
b. Highest in the oldest age group
c. Lowest in the youngest and oldest age groups, and highest at ages 35 to 44 and 45 to 54 years
d. Highest in the youngest and oldest age groups, and lowest at ages 35 to 44 and 45 to 54 years
e. Lowest in the oldest age group

The most likely explanation for the differences in rates of ASHD between the initial *examination and the yearly* follow-up *examinations in men is:*

a. The prevalence and incidence of ASHD increase with age in men
b. Case-fatality of ASHD is higher at younger ages in men
c. A classic cohort effect explains these results
d. The case-fatality in ASHD is highest in the first 24 hours following a heart attack
e. The initial examination measures the prevalence of ASHD, whereas the subsequent examinations primarily measure the incidence of ASHD

Întrebarea 10 se bazează pe următoarele informaţii.

Un studiu caz-control este efectuat pentru a explora relaţia dintre proteina C reactivă (CRP) şi progresia spre SIDA în Africa de Sud. Fiecare caz este asociat cu un control; sunt selectaţi din clinici separate de îngrijire HIV din Statele Unite. Cazurile şi controalele sunt corelate în funcţie de vârstă şi sex, care sunt factori de confuzie cunoscuţi ai relaţiei dintre CRP şi progresia spre SIDA. Expunerea a fost o valoare ridicată a CRP, definită ca **>** 2 mg/L. Următoarea distribuţie a expunerii a fost observată între 145 de perechi caz-control.

		CONTROLA	
		+	-
Caz	+	25	31
	—	16	73

10 *Calculaţi odds ratio (OR) pentru studiul caz-control* OR =

Întrebările 11 şi 12 implică un studiu caz-control care explorează relaţia dintre utilizarea aspirinei şi şansele de cancer de prostată într-un studiu cu 375 de cazuri şi 407 martori.

Utilizarea aspirinei	Caz	Controla
Nu	198	174
Vreodată	177	233

Care este cota de şanse pentru cancerul de prostată comparând niciodată cu aspirina niciodată? (Folosiţi vreodată *este categoria de referinţă).*

12 *Oferiţi o interpretare cu o singură propoziţie a cotelor pe care le-aţi obţinut la întrebarea 11:*

13 *Care dintre următoarele nu poate fi estimată în general într-un studiu caz-control?*

a. Riscul relativ
b. Rata de incidenţă
c. Prevalenţa expunerii în sursă populatie
d. Rata şanselor de boală
e. Odds ratio de expunere

Anexa la capitolul 12

Derivarea relaţiei dintre raportul de cote şi riscul relativ poate fi demonstrată prin următoarea algebră. Amintiţi-vă că:

$$\text{Riscul relativ (RR)} = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

$$\text{Raportul de cote (OR)} = \frac{ad}{bc}$$

Relaţia dintre riscul relativ şi raportul de cote poate fi exprimată ca raport dintre RR şi OR:

(1) FORMULA 1:

$$RR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)} = \frac{ac+ad}{ac+bc} = \frac{\frac{abc}{a+b} + \frac{ad(a+b)}{a+b}}{\frac{abc}{c+d} + \frac{bc(c+d)}{c+d}}$$

Din moment ce

$$\frac{b}{a+b} = \frac{a+b-a}{a+b} = \frac{a+b}{a+b} - \frac{a}{a+b} = 1 - \frac{a}{a+b}$$

şi

$$\frac{d}{c+d} = \frac{c+d-c}{c+d} = \frac{c+d}{c+d} - \frac{c}{c+d} = 1 - \frac{c}{c+d}$$

relaţia dintre riscul relativ şi raportul de cote poate fi, prin urmare, redusă la următoarea ecuaţie:

$$RR = \frac{1-\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}} \times OR$$

Dacă o boală este rară, atât $\frac{a}{a+b}$ cât şi $\frac{c}{c+d}$ vor fi foarte mici, astfel încât termenii din paranteze în Formula 3 vor fi aproximativ 1, iar cota de cote va aproxima atunci riscul relativ.

De asemenea, este interesant să examinăm această

(2) FORMULA 2:

$$\frac{1-\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Dacă apoi înmulţim Formula 2 cu SAU:

(3) FORMULA 3:

relaţie într-o formă diferită. Amintiţi-vă definiţia *şanselor* (adică, raportul dintre numărul de moduri în care se poate produce evenimentul şi numărul de moduri în care evenimentul nu poate avea loc): unde O este *şansele* ca boala să se dezvolte şi P este *riscul* ca boala să se dezvolte. Reţineţi că, pe măsură ce P devine mai mic, numitorul $1 - P$ se apropie de 1, rezultând că:

$$\frac{P}{1-P} = O - P$$

(adică, *şansele* devin o bună aproximare a *riscului*). Astfel, dacă riscul este scăzut (boala este rară), şansele *ca* boala să se dezvolte sunt o bună aproximare a *riscului* pe care se va dezvolta.

Acum, luaţi în considerare un grup expus şi un grup neexpus. Dacă riscul unei boli este foarte scăzut, *raportul* dintre *şansele* din grupul expus şi *şansele* din grupul neexpus aproximează îndeaproape *raportul* dintre

riscul în grupul expus la *riscul* în grupul neexpus
group *(the relative risk).*

That is, when P is very small:

$$O_{exp} \quad P_{exp}$$
$$O \sim P$$

O_{nonexp} reprezintă şansele ca boala să se dezvolte în populaţie neexpusă,

P_{exp} este probabilitatea (sau riscul) ca boala să se dezvolte în populaţia expusă şi

P_{nonexp} este probabilitatea (sau riscul) de dezvoltare a bolii în populaţia neexpusă.

Acest raport de cote este *raportul de cote* (cote relative).

unde:

O_{exp} reprezintă şansele de dezvoltare a bolii în populaţia expusă,

Chapter 13

Mai multe despre risc: estimarea potențialului de prevenire

Obiectivele de învățare

- Să calculeze și să interpreteze riscul atribuibil pentru grupul expus.
- Pentru a calcula și interpreta riscul atribuibil populației.
- Pentru a descrie modul în care riscul atribuibil este utilizat pentru a estima potențialul de prevenire.

Risc atribuibil

Discuția noastră din capitolul 12 a abordat riscul relativ și raportul de șanse, care este adesea folosit ca un surogat pentru riscul relativ într-un studiu caz-control *Riscul relativ* este o măsură importantă a *puterii asocierii,* care este o considerație majoră în derivarea inferențelor cauzale. În acest capitol, trecem la o altă întrebare: *Cât de mult din boala care apare poate fi atribuită unei anumite expuneri?* La aceasta se răspunde o altă măsură a riscului, *riscul atribuibil,* care este definit ca cantitatea sau proporția incidenței bolii (sau riscului bolii) care poate fi atribuită unei anumite expuneri. De exemplu, cât de mult din riscul de boală coronariană (CHD) experimentat de fumători poate fi atribuit fumatului? Cât de mult poate fi atribuit geneticii gazdei? În timp ce riscul relativ este important în stabilirea relațiilor etiologice, riscul atribuibil este în multe privințe mai important în practica clinică și în sănătatea publică, deoarece abordează o altă întrebare: *Cât de mult din riscul (incidența) bolii putem spera să prevenim dacă suntem capabili să eliminăm expunerea la agentul în cauză?*

Putem calcula riscul atribuibil pentru persoanele expuse (de exemplu, riscul atribuibil de CHD la fumători) sau riscul atribuibil pentru populația totală , care include atât persoanele expuse, cât și persoanele neexpuse (de exemplu, riscul atribuibil de CHD într-o populație totală, care constă atât din fumători, cât și din nefumători). Aceste calcule și utilizările și interpretările lor sunt discutate în acest capitol.

RISC ATRIBUIT PENTRU GRUPUL EXPUS

Fig. 13.1 oferă o introducere schematică a acestui concept. Luați în considerare două grupuri: unul expus și celălalt neexpus. În Fig. 13.1A , riscul total de boală în grupul expus este indicat de înălțimea completă a barei din stânga, iar riscul total de boală în grupul neexpus este indicat de înălțimea completă a barei din dreapta. După cum se vede aici, riscul total al bolii este mai mare în grupul expus decât în grupul neexpus. Putem pune următoarea întrebare: La persoanele expuse, cât de mult din riscul total de îmbolnăvire se datorează de fapt expunerii (de exemplu, la un grup de fumători, cât de mult din riscul de CHD se datorează fumatului)?

Cum se poate răspunde la această întrebare? Să începem prin a ne adresa persoanelor neexpuse, desemnate de bara din dreapta. Deși nu sunt expuși, au un anumit risc de îmbolnăvire (deși la un nivel mai scăzut decât cel al persoanelor expuse). Adică, riscul de îmbolnăvire nu este zero nici măcar la persoanele neexpuse. De exemplu, în acest exemplu de fumat și CHD, nefumătorii pot avea anumite riscuri de CHD, posibil din cauza obezității, tensiunii arteriale, nivelului de colesterol și alți factori. Acest risc este denumit *risc de fond* . Fiecare persoană împărtășește riscul de fond, indiferent dacă a avut sau nu expunerea specifică în cauză (în acest caz, fumatul de tutun; vezi Fig. 13.1B). Astfel, atât persoanele neexpuse, cât și cele expuse au acest risc de fond. Prin urmare, riscul total al bolii la indivizii expuși este suma riscului de fond pe care îl are orice persoană și riscul suplimentar datorat expunerii în cauză. Dacă dorim să știm cât de mult din riscul total la persoanele expuse se datorează expunerii, ar trebui să scădem riscul de fond din

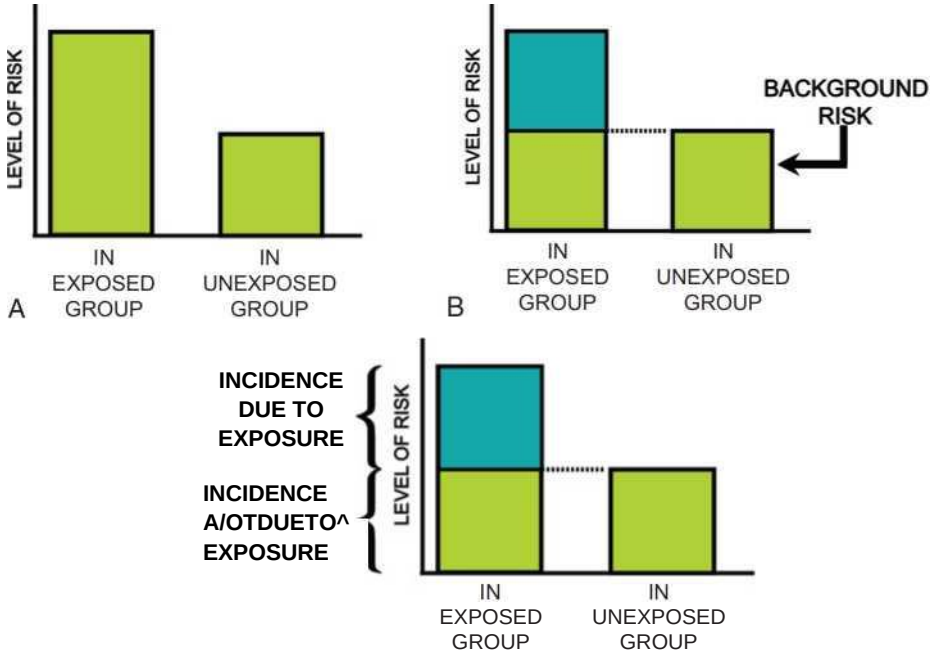


Fig. 13.1 (A) Total risks in exposed and unexposed groups. (B) Background risk. (C) Incidence attributable to exposure and incidence not attributable to exposure.

riscul total (vezi Fig. 13.1C). Deoarece riscul din grupul neexpus este egal cu riscul de fond, putem calcula riscul din grupul expus care este rezultatul expunerii specifice scăzând riscul din grupul neexpus (riscul de fond) din riscul total din grupul expus.

Astfel, incidenţa unei boli care este atribuită expunerii în grupul expus poate fi calculată după cum urmează:

Formula 13.1

F Incidenţa în h *F* Incidenţa în h
^ grupul expus *j* ^ grupul neexpus *J*

Am putea, în schimb, să întrebăm: „Ce proporţie din riscul la persoanele expuse se datorează expunerii?" Am putea exprima apoi riscul atribuibil ca proporţie din incidenţa totală în grupul expus care este atribuită expunerii prin simpla împărţire a formulei 13.1 la incidenţa în grupul expus, după cum urmează:

Formula 13.2

F Incidenţă în h F Incidenţă în h
^ grup expus *J* ^ grup neexpus *J*

Incidenţă în grup expus

Riscul atribuibil exprimă cel mai mult ceea ce putem spera să realizăm în reducerea riscului de îmbolnăvire dacă eliminăm complet expunerea. De exemplu, dacă toţi fumătorii ar fi induşi să renunţe la fumat, cât de mult am putea anticipa o reducere a ratelor CHD? Din punct de vedere programatic practic, riscul atribuibil poate fi mai relevant decât riscul relativ. Riscul relativ este o măsură a puterii asocierii, dar riscul atribuibil indică potenţialul de prevenire dacă expunerea ar putea fi eliminată.

Clinicianul practicant este interesat în principal de riscul atribuibil grupului expus: de exemplu, atunci când un medic sfătuieşte un pacient să renunţe la fumat, el sau ea îi spune de fapt pacientului că renunţarea la fumat va reduce riscul de CHD. Implicit în asta

sfatul este estimarea medicului că riscul pacientului va fi redus într-o anumită proporţie dacă acesta se opreşte de fumat; reducerea riscului motivează medicul să dea acel sfat. Deşi de multe ori medicul nu are în vedere o valoare specifică pentru riscul atribuit, el sau ea se bazează de fapt pe un risc atribuibil pentru un grup expus (fumători) din care face parte pacientul. Medicul abordează implicit întrebarea: într-o populaţie de fumători, cât de mult din CHD pe care o experimentează se datorează fumatului şi, în consecinţă, cât de mult din CHD ar putea fi prevenită dacă nu ar fuma? Astfel, riscul atribuibil ne indică potenţialul de prevenire.

Dacă toată incidenţa unei boli ar fi rezultatul unui singur factor, riscul atribuibil pentru acea boală ar fi de 100%. Cu toate acestea, acest lucru este rareori sau vreodată. Atât conceptul, cât şi calculul riscului atribuibil implică faptul că nu toată incidenţa bolii se datorează unei singure expuneri specifice, deoarece boala se dezvoltă chiar la unii indivizi neexpuşi. Fig. 13.2 recapitulează acest concept.

RISC ATRIBUTIBIL PENTRU POPULAŢIE TOTALĂ-POPULAŢIE RISC ATRIBUIT

Să ne întoarcem la o întrebare oarecum diferită legată de riscul atribuibil. Să presupunem că ştim cum să eliminăm fumatul. Îi spunem primarului că avem o modalitate foarte eficientă de a elimina fumatul în comunitate şi dorim ca ea să ofere fondurile pentru a susţine un astfel de program. Primarul răspunde că este încântată să audă vestea, dar întreabă: „Care va fi impactul programului dumneavoastră de renunţare la fumat asupra ratelor de incidenţă a bolilor coronariene în oraşul nostru?" Această întrebare diferă de cea care tocmai a fost discutată. Căci dacă vorbim despre ratele CHD în întreaga populaţie a unui oraş, şi nu doar la indivizi expuşi, vorbim despre o populaţie care este compusă atât din fumători, cât şi din nefumători. Primarul nu se întreabă ce impact vom avea asupra fumătorilor din acest oraş, ci mai degrabă ce impact vom avea asupra întregii populaţii a oraşului, care include atât fumători, cât şi nefumători.

Să luăm în considerare această întrebare în continuare. Pe lângă presupunerea că avem un program de renunţare la fumat bazat pe dovezi, să presupunem, de asemenea, că toată lumea din oraş fumează. (Raiul fereşte!) Acum vrem să calculăm riscul atribuibil. În mod clar, deoarece toată lumea din oraş fumează, riscul atribuibil pentru întreaga populaţie a oraşului ar fi egal cu riscul atribuit pentru populaţia expusă. Dacă toată lumea fumează, riscul atribuit grupului expus ne spune ce putem spera să realizăm cu un program de renunţare la fumat în populaţia totală.

Acum să presupunem că există o situaţie ideală şi că nimeni în oraş nu fumează. Care va fi potenţialul de prevenire a bolii coronariene prin utilizarea unui program complet eficient de renunţare la fumat pe care dorim să îl aplicăm populaţiei oraşului? Răspunsul este zero; pentru că în oraş nu există persoane expuse, un program care vizează eliminarea expunerii nu are sens şi, prin urmare, nu ar avea niciun efect asupra riscului de CHD. Prin urmare, spectrul de efect potenţial merge de la un maxim (dacă toată lumea fumează) la zero (dacă nimeni nu fumează). Desigur, în realitate, răspunsul este în general undeva la mijloc, pentru că unii membri ai populaţiei fumează, iar alţii nu. Acest din urmă grup (toţi nefumătorii) în mod clar nu va beneficia de un program de renunţare la fumat, indiferent de cât de eficient este acesta.

Până în acest punct, am discutat despre conceptul şi calculul riscului atribuibil pentru *un grup expus*. De exemplu, într-o populaţie de fumători, cât de mult din CHD pe care o experimentează se datorează fumatului

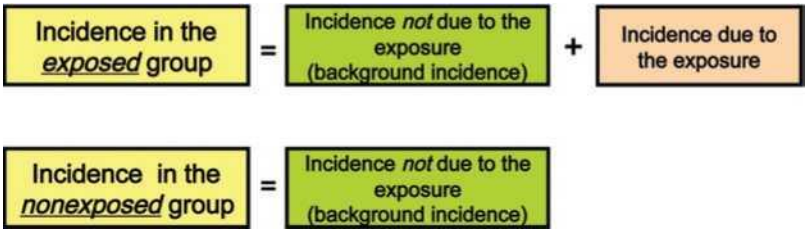

Incidence in the exposed group
=
Incidence not due to the exposure (background incidence)
+
Incidence due to the exposure
Incidence in the nonexposed group
=
Incidence not due to the exposure (background incidence)

Fig. 13.2 The concept of attributable risk.

şi, în consecinţă, cât de mult din CHD ar putea fi prevenită dacă nu ar fuma? Cu toate acestea, pentru a răspunde la întrebarea primarului cu privire la ce efect va avea programul de renunţare la fumat asupra populaţiei oraşului în ansamblu, trebuie să calculăm *riscul atribuibil pentru populaţia totală:* Ce proporţie din incidenţa bolii într-o *populaţie totală* (incluzând atât persoanele expuse, cât şi persoanele neexpuse) poate fi atribuită unei anumite expuneri? Care ar fi impactul total al unui program de prevenire asupra comunităţii? Dacă dorim să calculăm riscul atribuibil în populaţia totală, calculul este similar cu cel pentru persoanele expuse, dar începem cu incidenţa *în populaţia totală* şi scădem din nou riscul de fond, sau incidenţa în populaţia neexpusă. Incidenţa în populaţia totală care se datorează expunerii [a] poate fi calculat aşa cum se arată în Formula 13.3 :

Formula 13.3

$$\text{Incidence in total population} = \text{Incidenţa în } \textbf{grupul} \text{ neexpus (risc de fond)}_j$$

Din nou, dacă preferăm să exprimăm acest lucru ca proporţie a incidenţei în populaţia totală care este atribuită expunerii, Formula 13.3 poate fi împărţită la incidenţa în populaţia totală:

Formula 13.4

$$\frac{\text{Incidenţa în populaţia totală} - \text{Incidenţa în grupul neexpus}}{\text{Incidenţa în populaţia totală}}$$

Riscul atribuibil pentru populaţia totală (riscul atribuibil populaţiei [PAR]) este un concept valoros pentru lucrătorul în sănătate publică. Întrebarea adresată este: Ce proporţie de CHD în populaţia totală poate fi atribuită fumatului? Această întrebare ar putea fi reformulată după cum urmează: Dacă fumatul ar fi eliminat, ce proporţie din incidenţa CHD în populaţia totală (care este formată atât din fumători, cât şi din nefumători) ar fi prevenită? Răspunsul este: atribuibil risc în populaţia totală, numit şi PAR—sau PAR (după cum sa discutat mai devreme). [b]

Din punct de vedere al sănătăţii publice, aceasta este adesea atât problema critică, cât şi întrebarea care este ridicată de factorii de decizie şi de cei responsabili cu finanţarea programelor de prevenire. Ar putea dori să ştie ce va face programul propus pentru comunitate în ansamblu. Cum va schimba povara sistemului de sănătate sau povara suferinţei în întreaga comunitate, nu doar în indivizii expuşi? De exemplu, dacă toţi fumătorii din comunitate ar renunţa la fumat, care ar fi impactul acestei schimbări asupra incidenţei bolii coronariene în populaţia totală a comunităţii (care include atât fumătorii, cât şi nefumătorii)?

UN EXEMPLU DE CALCUL DE RISC ATRIBUIT PENTRU GRUPUL EXPUS

Această secţiune prezintă un calcul pas cu pas al riscului atribuibil atât într-un grup expus, cât şi într-o populaţie totală. Vom folosi exemplul ipotetic prezentat anterior al unui studiu de cohortă despre fumat şi CHD. Datele sunt din nou prezentate în Tabelul 13.1 .

Incidenţa CHD în grupul expus (fumători) care este atribuită expunerii este calculată folosind Formula 13.1 :

Formula 13.1

$$\text{Incidenţă în grup expus} - \text{Incidenţă în grup neexpus} = 28{,}0 - 17{,}4 = 10{,}6$$

$$\frac{10{,}6}{1.000} = 1.000$$

Ce înseamnă acest lucru? Înseamnă că 10,6 din cele 28/1.000 de cazuri incidente la fumători sunt atribuite faptului că aceste persoane fumează. Altfel spus,

[a] Incidenţa în populaţie care se datorează expunerii poate fi calculată şi astfel: Risc atribuibil pentru grupul expus X Proporţia populaţiei expuse.

[b] O altă modalitate de a calcula riscul atribuibil pentru populaţia totală este utilizarea formulei lui Levin, care este dată în anexa la acest capitol. Formula lui Levin permite estimarea PAR folosind date caz-control prin înlocuirea riscului relativ cu odds ratio (dacă boala este relativ rară). Necesită, totuşi, o estimare a prevalenţei expunerii în populaţia de referinţă. Reţineţi că formula lui Levin se aplică numai PAR-urilor bazate pe riscuri relative neajustate.

TABELUL 13.1 Fumatul și boala coronariană (CHD): Un studiu de cohortă ipotetic pe 3.000 de fumători de țigări și 5.000 de nefumători

	CHD dezvoltă	CHD nu dezvoltă	incidență totală la 1.000 pe an	
Smoke cigarettes	84	2.916	3.000	28.0
Do not smoke cigarettes	87	4.913	5.000	17.4

$$\text{Incidența în rândul fumătorilor} = \frac{84}{3.000} = 28,0 \text{ la } 1.000$$

$$\text{Incidența în rândul nefumătorilor} = \frac{\quad}{5.000} = 17,4 \text{ la } 1.000$$

dacă am avut o campanie eficientă de renunțare la fumat, ar putea spera să previnâ 10,6 din am 28 incident 1.000 de cazuri de CHD pe care le experimentează fumătorii.

Dacă preferăm, putem exprima acest lucru ca proporție. Proporția incidenței totale în grupul expus care este atribuită expunerii poate fi calculată prin împărțirea Formula 13.1 după incidența în grupul expus (Formula 13.2):

Formula 13.2

Incidența în 4 7 Incidența în .
grupul expus J ^ grupul neexpus *J*

Incidența în grupul expus

$$= \frac{28,0 - 17,4}{28,0} = \frac{10,6}{28,0} = 0,379 = 37.\ .9\%$$

Astfel, 37,9% din incidența bolii coronariene în rândul fumătorilor poate fi atribuită fumatului și ar putea fi prevenită prin eliminarea fumatului.

UN EXEMPLU DE CALCUL DE RISC ATRIBUTIBIL ÎN POPULAȚIA TOTALĂ (RISC ATRIBUIT AL POPULAȚIEI)

Folosind același exemplu, să calculăm PAR, adică riscul atribuibil pentru populația totală. Întrebarea pe care o punem este: ce putem spera să realizăm cu programul nostru de renunțare la fumat *în populația totală* (adică întreaga comunitate, care este formată atât din fumători, cât și din nefumători)?

Amintiți-vă că în populația totală, incidența care se datorează fumatului (expunerea) poate fi calculată scăzând riscul de fond (adică, incidența la nefumători sau neexpuși) din incidența în populația totală:

Formula 13.3

7 Incidența în 4 7 *Incidența* în ^ populația totală *J* ^ **grupul** neexpus J

Pentru a calcula Formula 13.3 , trebuie să cunoaștem fie incidența bolii (CHD) în populația totală (pe care adesea nu le cunoaștem), fie toate următoarele trei valori, din care apoi putem calcula incidența în populația totală:

1. Incidența în rândul fumătorilor
2. Incidența în rândul nefumătorilor
3. Proporția din populația totală care fumează

În acest exemplu, știm că incidența în rândul fumătorilor este de 28,0 la 1.000, iar incidența în rândul nefumătorilor este de 17,4 la 1.000. Cu toate acestea, nu cunoaștem incidența în totalul populației. Să presupunem că, din altă sursă de informații, știm că proporția fumătorilor în populație este de 44% (și, prin urmare, proporția nefumătorilor este de 56%). Incidența în populația totală poate fi calculată după cum urmează:

7 Incidență V % Fumători
^ la fumători J^ la populația *J*

7 Incidența la 47 % nefumători 4 ^ nefumători în populația *J*

(Pur și simplu ponderăm calculul incidenței în populația totală, ținând cont de proporția populației care fumează și

proporţia populaţiei care nu fumează.)

Deci, în acest exemplu, incidenţa în populaţia totală - poate fi calculată după cum urmează:

$$\frac{28.0}{1.000}(0{,}44) + \frac{17.4}{1.000}(0{,}56) \qquad \frac{22.1}{1.000}$$

Acum avem valorile necesare pentru a utiliza Formula 13.3 pentru a calcula riscul atribuibil în populaţia totală:

Formula 13.3

$$\text{Incidenţa în populaţia totală} - \text{Incidenţa în grup neexpus}$$

$$\frac{22.1}{1.000} \quad \frac{17.4}{1.000} \quad \frac{4.7}{1.000}$$

Ce ne spune asta? Cât de mult din riscul total de CHD la această populaţie (care constă atât din fumători, cât şi din nefumători) este atribuit fumatului? Dacă am avea un program eficient de prevenire (renuntarea la fumat) în această populaţie, cât de mult am putea anticipa o reducere a incidenţei CHD, în cel mai bun caz, în populaţia totală (atât a fumătorilor, cât şi a nefumătorilor)?

Dacă preferăm să calculăm proporţia incidenţei în populaţia totală care este atribuită expunerii, putem face acest lucru împărţind Formula 13.3 prin incidenta in populatia totala, ca in Formula 13.4 :

Formula 13.4

$$\frac{\text{Incidenţa în populaţia totală} - \text{Incidenţa în grup neexpus}}{\text{Incidenţa în populaţia totală}}$$

$$\frac{22.1 - 17.4}{22.1} = 21{,}3\%$$

Astfel, 21,3% din incidenţa CHD în populaţia totală poate fi atribuită fumatului, iar dacă un program eficient de prevenire ar elimina fumatul, cel mai bun lucru pe care am putea spera să obţinem ar fi o reducere cu 21,3% a incidenţei CHD în populaţia totală (care include atât fumătorii, cât şi nefumătorii).

Riscul atribuibil este un concept critic în aproape orice domeniu al sănătăţii publice şi în practica clinică, în special în ceea ce priveşte întrebările referitoare la potenţialul măsurilor preventive. De exemplu, Lim şi colegii [1] a estimat cauzele reale de deces la nivel mondial în 2010. Aceste estimări au folosit date publicate şi au aplicat calcule ale riscului atribuibil, precum şi alte abordări. Estimările lor sunt prezentate în Fig. 13.3 . Autorii au raportat că factorii de risc alimentar şi inactivitatea fizică au reprezentat 30% din toate decesele.

De asemenea, este de interes faptul că în arena juridică, în care litigiile delictuale toxice au devenit din ce în ce mai frecvente, conceptul de risc imputabil pentru persoanele expuse a căpătat o mare importanţă. Unul dintre criteriile legale folosite pentru a găsi o companie responsabilă pentru un prejudiciu mediului, de exemplu, este dacă este „mai probabil decât nu" ca compania să fi cauzat prejudiciul. S-a sugerat că un risc atribuibil mai mare de 50% ar putea reprezenta o determinare cantitativă a definiţiei legale a „mai mult probabil decât nu".

Comparaţia dintre riscul relativ şi riscul atribuibil

În capitolele anterioare, am discutat mai multe măsuri ale riscului şi excesului de risc. Riscul relativ şi raportul de şanse sunt importante ca măsurători ale puterii asocierii, care este un aspect critic în derivarea unei inferenţe cauzale. Riscul atribuibil este o măsură a cât de mult din riscul de boală este atribuit unei anumite expuneri. În consecinţă, riscul atribuibil este util pentru a răspunde la întrebarea cât de multă boală poate fi prevenită dacă avem un mijloc eficient de eliminare a expunerii în cauză. Astfel, riscul relativ este valoros în studiile etiologice ale bolii, în timp ce riscul atribuibil are aplicaţii majore în practica clinică şi sănătatea publică.

Tabelul 13.2 prezintă un exemplu clasic dintr-un studiu realizat de Doll şi Peto [2] care leagă mortalitatea cauzată de cancerul pulmonar şi CHD la fumători şi nefumători şi oferă o comparaţie clară a riscului relativ şi a riscului atribuibil în acelaşi set de date.

Să examinăm mai întâi datele pentru cancerul pulmonar. (Reţineţi că în acest exemplu, folosim mortalitatea ca surogat pentru risc.) Vedem că mortalitatea prin cancer pulmonar

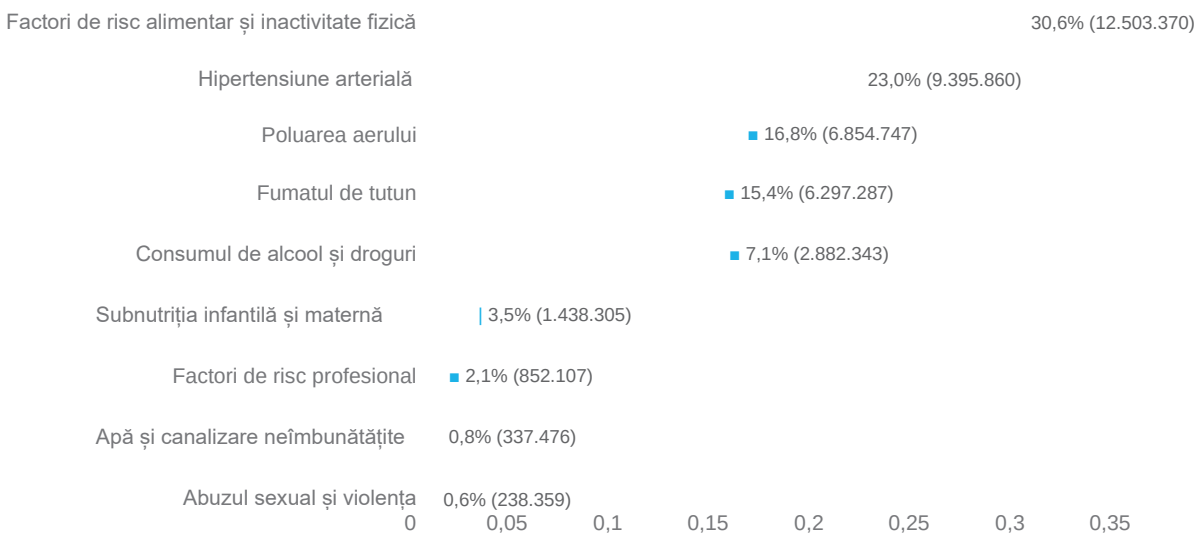


Fig. 13.3 Decese atribuite unor factori de risc selectați sau unor grupuri de factori de risc în 2010, la nivel mondial. (Date modificate de la Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii și a leziunilor atribuibile la 67 de factori de risc și grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010. *Lancet.*)

TABELUL 13.2 **Mortalitatea prin cancer pulmonar și boli coronariene la medicii britanici de sex masculin: fumători vs. nefumători**

	RATE DE DECES AJUSTATE ÎN VÂRSTE PER 100 , 000				
	Fumători	Nefumători	Risc relativ	Risc atribuibil (Decese la 100.000)	% atribuibil Risc
Cancer pulmonar	140	10	14,0	130	92,9
Boala coronariană	669	413	1,6	256	38,3

Din Doll R, Peto R. Mortalitatea în relație cu fumatul: observație de douăzeci de ani asupra medicilor britanici de sex masculin. *Br Med J.* 1976;2:1525-1536.

riscul este de 140 pentru fumători şi 10 pentru nefumători.

Putem calcula riscul relativ ca $\frac{140}{10} = 14$.

Acum să ne uităm la datele pentru CHD. Rata mortalității CHD este de 669 la fumători şi 413 la nefumători.

The relative risk can be calculated as $\frac{669}{413} = 1.6$.

Now let's turn to the attributable risks in smokers.

Astfel, riscul relativ este mult mai mare pentru fumat şi cancer pulmonar decât pentru fumat şi CHD.

Cât de mult din riscul total la fumători îl putem atribui fumatului? Pentru a calcula riscul atribuibil, scădem riscul de fond — riscul din grupul neexpus (nefumători) — din riscul din grupul expus (fumători). Cu datele pentru cancerul pulmonar utilizate, 140 - 10 = 130.

Pentru a calcula riscul atribuibil pentru CHD şi fumat, scădem riscul din grupul neexpus (nefumători) din riscul din grupul expus (fumători), 669 — 413 = 256. Adică, din totalul de 669 decese la 100.000 la fumători, 256 pot fi atribuite fumatului.

Dacă preferăm să exprimăm riscul atribuibil pentru cancer pulmonar și fumat ca proporție (adică, proporția riscului de cancer pulmonar la fumători care poate fi atribuită fumatului), împărțim riscul atribuibil la riscul la fumători:

$$\frac{(140 - 10)}{140} = 92{,}9\%$$

Dacă preferăm să exprimăm riscul atribuibil de CHD și fumatul ca proporție (proporția riscului de CHD la fumători care poate fi atribuită fumatului), împărțim riscul atribuibil la riscul la fumători:

$$\frac{(669 - 413)}{669} = 38{,}3\%$$

Ce ne spune acest tabel? În primul rând, vedem o diferență enormă în ceea ce privește riscurile relative pentru cancerul pulmonar și pentru CHD în raport cu fumatul: 14,0 pentru cancerul pulmonar, comparativ cu 1,6 pentru CHD (adică, există o asociere mult mai puternică pentru fumat și cancer pulmonar decât pentru fumat și CHD). Cu toate acestea, riscul atribuibil este aproape de două ori mai mare (256) pentru CHD decât pentru cancerul pulmonar (130). Dacă alegem să exprimăm riscul atribuibil ca proporție, constatăm că 92,9% dintre decesele cauzate de cancer pulmonar la fumători pot fi atribuite fumatului (și pot fi prevenite prin eliminarea fumatului), comparativ cu doar 38,3% dintre decesele cauzate de CHD la fumători care pot fi atribuite fumatului.

Astfel, riscul relativ este mult mai mare pentru cancerul pulmonar decât pentru CHD, iar riscul atribuibil exprimat ca proporție este, de asemenea, mult mai mare pentru cancerul pulmonar. Cu toate acestea, dacă ar fi disponibil astăzi un program eficient de renunțare la fumat și fumatul ar fi eliminat, ar fi impactul preventiv mai mare asupra mortalității prin cancer pulmonar sau prin CHD? Dacă examinăm tabelul, vedem că dacă fumatul ar fi eliminat, 256 de decese la 100.000 din CHD ar fi prevenite, spre deosebire de doar 130 de cancer pulmonar, în ciuda faptului că riscul relativ este mai mare pentru cancerul pulmonar și în ciuda faptului că proporția de decese atribuite fumatului este mai mare pentru cancerul pulmonar. De ce este așa? Acesta este rezultatul faptului că nivelul mortalității la fumători este mult mai mare pentru CHD decât pentru cancerul pulmonar (669 față de 140) și că riscul atribuibil la cei expuși la fumat (diferența dintre riscul total la fumători și riscul de fond) este mult mai mare pentru CHD decât pentru cancerul pulmonar.

Este important de subliniat că, întrucât riscul atribuibil implică faptul că o anumită proporție din risc poate fi prevenită, acesta trebuie estimat numai atunci când există o certitudine rezonabilă că asocierea factorului de risc cu boala este cauzală. [3] În plus, pentru factorii de risc cu o expunere cumulativă, este mai adecvat să se definească riscul atribuibil ca proporție a riscului (fie în cei expuși, fie în populație) care poate fi atribuită unei anumite expuneri decât ca proporție care poate fi eliminată prin încetarea expunerii. De exemplu, conform Raportului Chirurgului General al SUA din 2010, riscul de cancer pulmonar la foștii fumători la 15 ani de la renunțare este la jumătate față de cel al fumătorilor actuali, ceea ce înseamnă că este încă considerabil mai mare decât riscul la cei care nu fumează niciodată.

Concluzie

În acest capitol, am introdus conceptul de risc atribuibil și am descris modul în care acesta este calculat și interpretat. Riscul atribuibil este rezumat în cele patru calcule prezentate în Tabelul 13.3 .

Conceptele de risc relativ și risc atribuit sunt esențiale pentru înțelegerea cauzei și potențialul de prevenire. Au fost discutate acum mai multe măsuri ale riscului: (1) riscul absolut, (2) riscul relativ, (3) cotele de șanse și (4) riscul atribuibil. În În capitolul 14 , vom

TABLE 13.3 Summary of Attributable Risk Calculations

	In Exposed Group	In Total
Incidence attributable to exposure	Incidence in exposed group − Incidence in unexposed group	Incidence in total population − Incidence in unexposed group
Proportion of incidence attributable to exposure	(Incidence in exposed group − Incidence in unexposed group) / Incidence in exposed group	(Incidence in total population − Incidence in unexposed group) / Incidence in total population

revizui pe scurt proiectele de studiu şi conceptele de risc înainte de a trece la o discuţie despre modul în care folosim estimările excesului de risc pentru a deduce inferenţe cauzale.

REFERINŢE

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. O evaluare comparativă a riscului de sarcină a bolii şi a vătămărilor atribuibile la 67 de factori de risc şi grupuri de factori de risc în 21 de regiuni, 1990-2010: o analiză sistematică pentru Studiul Global Burden of Disease 2010. *Lancet.* 2012;380:2224-2260.
2. Doll R, Peto R. Mortalitatea în relaţie cu fumatul: observaţii de douăzeci de ani asupra medicilor britanici de sex masculin. *Br Med J.* 1976;2:1525-1536.
3. Rothman K, Greenland S. *Epidemiologie modernă.* a 3-a ed. Phila delphia: Wolters Kluwer Health/Lipincott; 2008.
4. Levin ML. Apariţia cancerului pulmonar la om. *Acta Unio Int Contra Cancrum.* 1953;9:531.

5. Levi ton A. Definiţii ale riscului atribuibil. *Am J Epidemiol.* 1973;98:231.

Anexa la capitolul 13: Formula lui Levin pentru riscul atribuibil pentru populaţia totală

O altă modalitate de a calcula această proporţie pentru populaţia totală este să folosiţi formula [4 a lui Levin]:

$$\frac{p\,(r-1)}{p\,(r-1)+1}$$

unde *p* este proporţia populaţiei cu caracteristica sau expunerea şi *r* este riscul relativ (sau cota de cote).

Leviton [5] a arătat că formula [4 a lui Levin] iar următoarea formulă este identică din punct de vedere algebric:

$$\frac{\text{Incidenţa în h Incidenţa în populaţia totală } j \text{ ^ } \textbf{grup} \text{ neexpus p}}{\text{Incidenţa în populaţia totală}}$$

REVIEW QUESTIONS FOR CHAPTER 13

1 | *Several studies have found that approximately 85% of cases of lung cancer are due to cigarette smoking. This measure is an example of:*

a. An incidence rate
b. An attributable risk
c. A relative risk
d. A prevalence risk
e. A proportionate mortality ratio

Questions 2 and 3 refer to the following information:

The results of a 10-year cohort study of smoking and coronary heart disease (CHD) are shown below:

At Beginning of Study	OUTCOME AFTER 10 YEARS: CHD Developed	CHD Did Not Develop
2,000 Healthy smokers	65	1,935
4,000 Healthy nonsmokers	20	3,980

2- *The incidence of CHD in smokers that can be attributed to smoking is:* _____

The proportion of the total incidence of CHD in smokers that is attributable to smoking is: _____

Questions 4 and 5 are based on the following information:

In a cohort study of smoking and lung cancer, the incidence of lung cancer among smokers was found to be 9/1,000 and the incidence among nonsmokers was 1/1,000. From another source we know that 45% of the total population were smokers.

± *The incidence of lung cancer attributable to smoking in the total population is:* _____

The proportion of the risk in the total population that is attributable to smoking is: _____

Chapter 14

De la asociere la cauzalitate: Derivarea concluziilor din studii epidemiologice

Nu tot ce poate fi numărat contează și nu tot ce contează poate fi numărat.

— William Bruce Cameron, 1963 [1]

Obiectivele de învățare

- Pentru a descrie o secvență frecventă de modele de studiu utilizate pentru a aborda întrebările de etiologie la populațiile umane.
- Pentru a diferenția între asocierile reale și false în studiile observaționale.
- Pentru a defini conceptele de „necesar” și „suficient” în contextul relațiilor cauzale.
- Să prezinte linii directoare pentru a judeca dacă o asociere este cauzală pe baza liniilor directoare stabilite de Surgeon General al SUA și să discute despre aplicarea acestor linii directoare la chestiuni mai ample de inferență cauzală.
- Pentru a descrie modul în care liniile directoare pentru cauzalitate propuse inițial de chirurgul general al SUA au fost modificate și utilizate de către Serviciul de Sănătate Publică din SUA și Grupul operativ al Serviciilor Preventive din SUA.

În capitolele anterioare, am discutat o varietate de modele de studii epidemiologice care sunt utilizate pentru a determina dacă există o asociere între o expunere și rezultatul bolii (Fig. 14.1A). Am abordat apoi diferite tipuri de măsurare a riscului care sunt utilizate pentru a exprima cantitativ un exces de risc. Dacă determinăm că o expunere este asociată cu o boală, următoarea întrebare este dacă asocierea observată reflectă o relație cauzală (vezi Fig. 14.1B).

Deşi Figurile. 14.1A şi B se referă la o expunere a mediului, la fel de bine ar fi putut specifica o caracteristică genetică sau o altă caracteristică de risc sau o combinație specifică de factori de mediu și genetici. După cum vom vedea în capitolul despre genetică și factori de mediu, studiile de etiologie a bolii abordează în general contribuțiile atât ale factorilor genetici, cât și ale factorilor de mediu şi interacţiunile acestora.

Acest capitol discută derivarea inferențelor cauzale în epidemiologie. Să începem prin a întreba: „Ce abordări sunt disponibile pentru studierea etiologiei bolii?”

Abordări pentru studierea etiologiei bolii

Dacă ne interesează dacă o anumită substanță este cancerigenă la om, un prim pas în studiul efectului substanței ar putea fi expunerea animalelor la agent cancerigen într-un mediu de laborator controlat. Deşi astfel de studii pe animale ne oferă posibilitatea de a controla cu precizie doza de expunere şi alte condiţii de mediu şi factori genetici şi de a menţine la minimum pierderile de urmărire, la încheierea studiului rămânem cu problema de a extrapola datele între specii (adică, de la populaţii animale la populaţii umane). Anumite boli observate la oameni nu au apărut şi nici nu au fost produse la animale. De asemenea, este dificil să se extrapoleze dozele de animale la dozele umane, iar speciile diferă în răspunsuri. Astfel, deşi astfel de studii toxicologice pot fi utile, ele lasă totuşi o incertitudine mare în ceea ce priveşte dacă descoperirile animalelor pot fi generalizate la fiinţe umane.

Putem folosi şi sisteme *in vitro* , cum ar fi cultura celulară sau cultura de organe. Cu toate acestea, deoarece acestea sunt sisteme artificiale, ne rămâne din nou cu dificultatea de a extrapola de la sisteme artificiale la organisme umane întregi, intacte.

Având în vedere aceste limitări, dacă dorim să putem trage o concluzie dacă o substanţă provoacă boli la fiinţe umane, trebuie să facem *observaţii la populaţiile umane.* Pentru că nu putem din punct de vedere etic sau

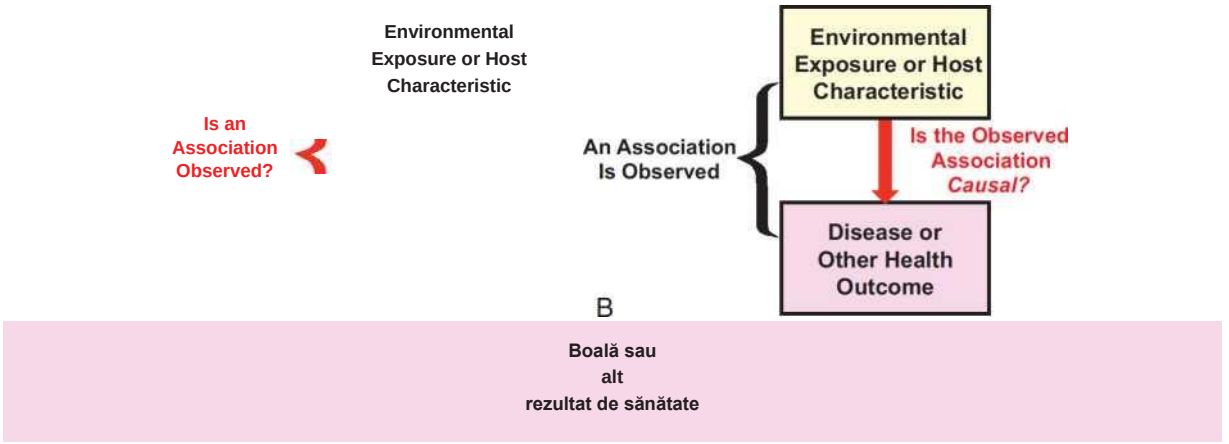


Fig. 14.1 (A) Observăm o asociere între expunere și boală? (B) Este asocierea observată între expunere și boală cauzală?

practic randomizam ființele umane la expunerea la un cancerigen suspectat, suntem dependenți de observații nerandomizate, cum ar fi cele care provin din studii de caz-control și de cohortă.

ABORDĂRI ALE ETIOLOGIEI LA POPULAȚII UMANE

Epidemiologia valorifică adesea ceea ce au fost numite experimente „neplanificate" sau „naturale". (Unii cred că această expresie este o contradicție în termeni, în sensul că cuvântul „experiment" implică o expunere planificată.) Ceea ce înțelegem prin experimente *neplanificate* sau *naturale* este că profităm de grupuri de oameni care au fost expuși în scopuri fără studiu, cum ar fi cohortele ocupaționale din industrii specifice sau persoane expuse la substanțe chimice toxice. Exemplele includ persoanele afectate de dezastrul scurgerii de gaze otrăvitoare la o fabrică de producție de pesticide din Bhopal, India, în 1984 și locuitorii din Hiro Shima și Nagasaki, Japonia, care au fost expuși la radiațiile de la bombele atomice aruncate asupra ambelor orașe de forțele americane în 1945. Fiecare dintre aceste grupuri expuse pot fi comparate cu Cheed, India sau grupul neexpus. Tokyo, Japonia) pentru a determina dacă există un risc crescut de apariție a unui anumit efect advers la persoanele care au fost expuse.

În efectuarea studiilor umane, secvența prezentată în Fig. 14.2 este urmărită frecvent. Etapa inițială poate consta în *observații clinice* la pat. De exemplu, când chirurgul Alton Ochsner a observat că practic fiecare pacient pe care a operat de cancer pulmonar a prezentat un istoric de fumat de țigară, a fost printre primii care au sugerat o posibilă relație cauzală. [2] Un al doilea pas este să încerci să identifici *disponibile în mod obișnuit*

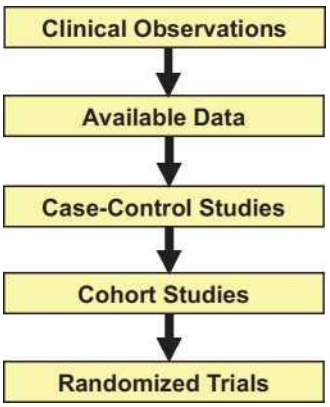


Fig. 14.2 O secvență frecventă de studii pe populații umane.

date , a căror analiză ar putea face lumină asupra întrebării. Putem efectua apoi *noi studii* , cum ar fi studiile de cohortă și de caz-control, așa cum sa discutat în capitolele anterioare, care sunt concepute special pentru a determina dacă există o asociere între o expunere și o boală și dacă există o relație cauzală.

Primul pas obișnuit în realizarea de noi studii pentru a explora o relație este adesea un *studiu caz-control.* De exemplu, dacă Ochsner ar fi vrut să exploreze în continuare sugestia sa conform căreia fumatul poate fi asociat cu cancerul pulmonar, ar fi comparat istoricul de fumat al unui grup de pacienți cu cancer pulmonar cu cel al unui

grup de pacienţi fără cancer pulmonar – un studiu caz-control.

Dacă un studiu caz-control oferă dovezi că o anumită expunere este suspectă, apoi am putea face un *studiu de cohortă*

SOMEONE SENT ME ANOTHER ANONYMOUS EMAIL WITH A LINK TO AN ARTICLE ABOUT THE WORLD'S WORST BOSSES.
I GET ONE OF THOSE EMAILS EVERY TIME I LEAVE YOUR CUBICLE. DID YOU THINK I WOULDN'T NOTICE THE CORRELATION?
CORRELATION DOES NOT IMPLY CAUSATION.
SEND
DilbertCartoonist@gmail.com
Dilbert.com
11-28-11 ©2011 Scott Adams, Inc. /Dist. by Universal Uclick

Fig. 14.3 Another example of association or causation. (DILBERT © 2011 Scott Adams. Used by permission of ANDREWS MCMEEL SYNDICATION. All rights reserved.)

(de exemplu, compararea fumătorilor cu nefumătorii şi determinarea ratei cancerului pulmonar în fiecare grup sau compararea lucrătorilor expuşi la o toxină industrială cu lucrătorii fără o astfel de expunere). Deşi, în teorie, un studiu randomizat ar putea fi următorul pas, aşa cum s-a discutat mai devreme, studiile randomizate nu sunt aproape niciodată utilizate pentru a studia efectele toxinelor presupuse sau ale agenţilor cancerigeni şi sunt, în general, utilizate doar pentru studiul agenţilor potenţial *benefici* .

Din punct de vedere conceptual, este urmat un proces în două etape în realizarea studiilor şi evaluarea dovezilor. Cu toate acestea, în practică, acest proces devine adesea interactiv şi se abate de la o secvenţă fixă:

1. Determinăm dacă există o asociere sau o corelaţie între o expunere sau caracteristică şi riscul unei boli (Fig. 14.3). Pentru a face acest lucru, folosim:
   a. Studii ale caracteristicilor grupului: studii ecologice (discutate în Capitolul 7)
   b. Studii ale caracteristicilor individuale: studii de cohortă, caz-control şi alte tipuri de studii
2. Dacă se demonstrează o asociere, determinăm dacă asocierea observată este probabil să fie una cauzală.

Tipuri de asociaţii

ASOCIAŢII REALE SAU SPURIE

Să ne întoarcem la tipurile de asocieri pe care le-am putea observa într-un studiu de cohortă sau caz-control. Dacă observăm o asociere, începem prin a pune întrebarea „Este o asociere adevărată (reală) sau una falsă (falsă)?"

De exemplu, dacă am proiectat un studiu pentru a selecta controalele în aşa fel încât acestea să aibă tendinţa de a fi

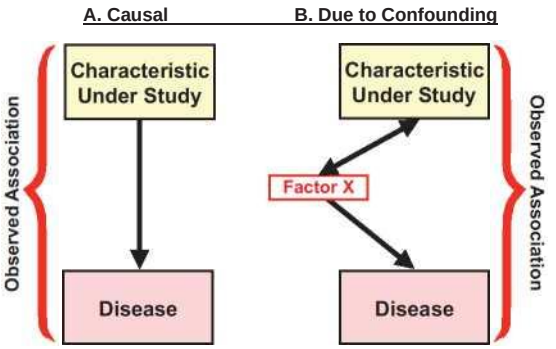


Fig. 14.4 Types of associations.

neexpuse, am putea observa o asociere a expunerii cu boală (adică, expunerea mai frecventă în cazuri decât la martori). Aceasta nu ar fi o asociere adevărată, ci doar un rezultat al designului studiului. Amintiţi-vă că această problemă a fost ridicată în Capitolul 7 cu privire la un studiu al consumului de cafea si cancerului pancreasului. S-a sugerat posibilitatea ca martorii selectaţi pentru studiu să aibă o rată mai mică de consum de cafea decât a fost găsită în populaţia generală.

INTERPRETAREA ASOCIAŢIILOR REALE

Dacă asocierea observată este reală, este cauzală? Fig. 14.4 arată două posibilităţi. Fig. 14.4A prezintă o asociere cauzală: observăm o asociere între expunere şi boală, aşa cum este indicată de paranteză, iar expunerea induce dezvoltarea bolii, aşa cum este indicat de

săgeată. Fig. 14.4B arată aceeași asociere observată între expunere și boală, dar ele sunt asociate doar pentru că ambele sunt legate de un al treilea factor, care este numit o variabilă de confuzie și desemnată aici ca *factor X*. Această asociere este un rezultat al confuziei și nu este cauzală. Confuzia este discutată mai detaliat în Capitolul 15 .

În Capitolul 7 am discutat această problemă în legătură cu studiul lui McMahon despre cafea și cancerul pancreasului. McMahon a observat o asociere a consumului de cafea cu riscul de cancer pancreatic. Se știa că fumatul de țigară este asociat cu cancerul pancreatic, iar consumul de cafea și fumatul de țigară sunt strâns asociate (puțini fumători la momentul acelui raport nu consumau cafea) (Fig. 14.5). Prin urmare, asocierea observată dintre consumul de cafea și cancerul pancreasului a fost probabil să fie o relație de cauzalitate sau asocierea s-ar putea datora faptului că cafeaua și fumatul de țigară sunt asociate și că fumatul de țigară este un factor de risc cunoscut pentru cancerul pancreasului?

Aceeași problemă este exemplificată de asocierea observată între creșterea nivelului de colesterol seric și riscul de boală coronariană (CHD) (Fig. 14.6). Este inactivitatea fizică un factor cauzal pentru risc crescut de cancer de colon sau asocierea observată se datorează confuziei? Adică, observăm o asociere între inactivitatea fizică și cancerul de colon, deoarece ambele sunt asociate cu un factor X (cum ar fi fumatul), care ar putea determina oamenii să aibă atât inactivitate fizică, cât și un risc crescut de cancer de colon?

Este această distincție cu adevărat importantă? Ce diferență face? Răspunsul este că face o diferență enormă atât din punct de vedere clinic, cât și din punct de vedere al sănătății publice. Dacă relația este cauzală, vom reuși să reducem riscul de cancer de colon dacă promovăm activitatea fizică, atât la nivel individual, cât și la nivel de populație. Cu toate acestea, dacă relația se datorează confuziei, atunci riscul crescut de cancer de colon este cauzat de factorul X. Prin urmare, creșterea activității fizice nu va avea niciun efect asupra riscului de cancer de colon. Prin urmare, este extrem de important pentru noi să putem distinge între o asociere datorată unei relații cauzale și o asociere datorată confuziei (care este noncauzală).

Să ne uităm la un alt exemplu. De mulți ani se știe că fumatul de țigări de către femeile însărcinate este asociat cu greutatea mică la naștere a sugarilor lor. După cum se vede în Fig. 14.7 efectul nu este doar cel

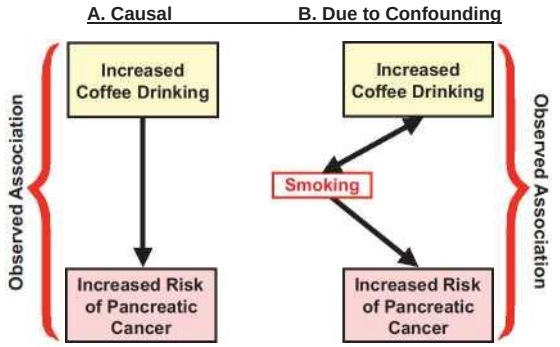


Fig. 14.5 Interpreting an observed association between increased coffee drinking and increased risk of pancreatic cancer.

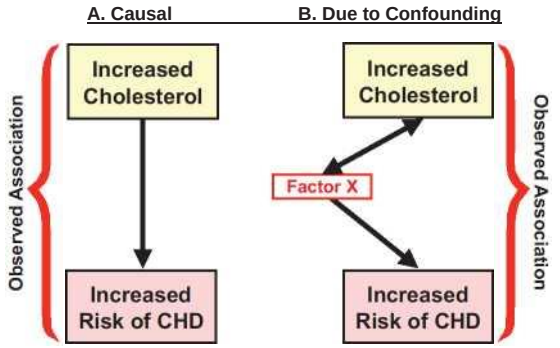
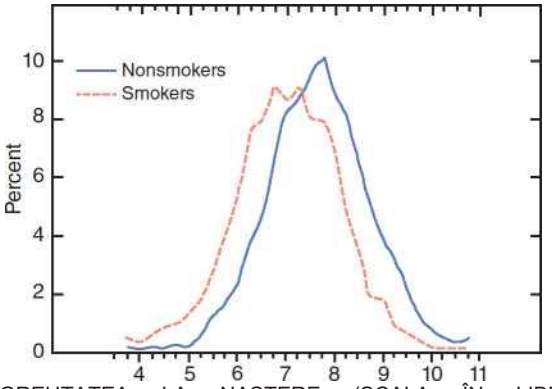


Fig. 14.6 Interpreting an observed association between increased cholesterol level and increased risk of coronary heart disease *(CHD).*



GREUTATEA LA NAȘTERE (SCALA ÎN LIBRE; INTERVALELE DE 4OZ) **Fig. 14.7** Distribuția procentuală în funcție de greutatea la naștere a sugarilor mamelor care nu au fumat în timpul sarcinii și a acelor mame care au fumat 1 pachet de țigări sau mai mult pe zi. (De la Departamentul de Sănătate, Educație și Bunăstare al SUA. *Consecințele fumatului asupra sănătății.* Washington, DC: Serviciul de Sănătate Publică;

1973:105.)

rezultat al naşterii câtorva copii cu greutate mică la naştere din acest grup de femei. Mai degrabă, întreaga curbă de distribuţie a greutăţii este deplasată spre stânga la copiii născuţi din fumători. Reducerea greutăţii la naştere nu este, de asemenea, rezultatul sarcinilor mai scurte. Copiii fumătorilor sunt mai mici decât cei ai nefumătorilor la fiecare vârstă gestaţională (Fig. 14.8). Se observă, de asemenea, o relaţie doză-răspuns (Fig. 14.9). Cu cât o femeie fumează mai mult, cu atât este mai mare riscul de a avea un copil cu greutate mică la naştere. Timp de mulţi ani interpretarea acestei asociaţii a fost subiect de mari controverse. Mulţi credeau că

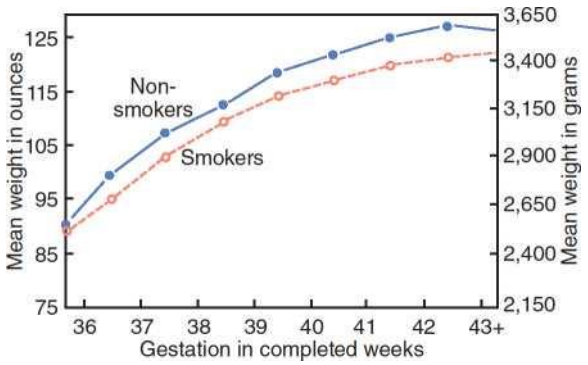


Fig. 14.8 Greutatea medie la naştere pentru săptămâna de gestaţie în funcţie de obiceiul de fumat matern. (De la Departamentul de Sănătate, Educaţie şi Bunăstare al SUA. *Consecinţele fumatului asupra sănătăţii.* Washington, DC: Public Health Service; 1973:104.)

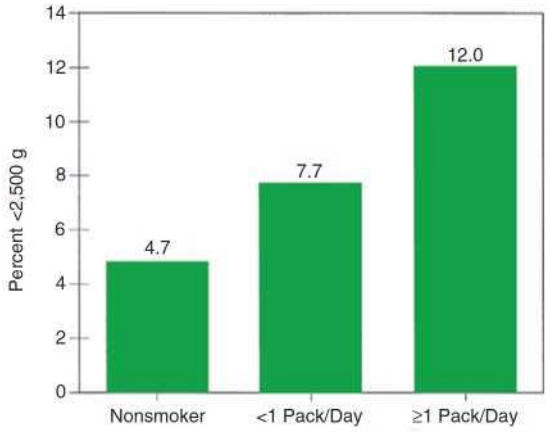


Fig. 14.9 Percentage of pregnancies (*n* = 50,267) with infant weighing less than 2,500 g, by maternal cigarette smoking category. (Redrawn from Ontario Department of Health. *Second Report of the Perinatal Mortality Study in Ten University Teaching Hospitals.* Vol. I. Toronto, Ontario: Department of Health, Ontario Perinatal Mortality Study Committee; 1967:275.)

asocierea reflectă o relaţie cauzală. Alţii, inclusiv un statistician de frunte, Jacob Yerushalmy, credeau că asocierea se datorează confuziei şi nu era cauzală. El a scris astfel:

O comparaţie între fumători şi nefumători arată că cei doi diferă semnificativ de-a lungul multor variabile de mediu, comportamentale şi biologice. De exemplu, fumătorii sunt mai puţin probabil să folosească contraceptive şi să planifice sarcina. Fumătorii sunt mai predispuşi să bea cafea, bere şi whisky, iar nefumătorii, ceai, lapte şi vin. Este mai probabil ca fumatorul decat nefumatorul sa se deda in exces la aceste obiceiuri. În general, nefumătorii se dovedesc a fi mai moderaţi decât fumătorii, care se dovedesc a fi mai extremi şi lipsiţi de griji în modul lor de viaţă. Între ele se remarcă şi unele diferenţe biologice: Astfel, fumătorii au o rată de înfrăţire mai mare doar la albi şi vârsta lor pentru menarhe este mai mică decât la nefumători. [3]

Având în vedere aceste numeroase diferenţe între fumători şi nefumători, Yerushalmy credea că nu fumatul *a* cauzat greutatea scăzută la naştere, ci mai degrabă că greutatea scăzută este atribuită *altor caracteristici ale fumătorilor* . Este interesant să examinăm un studiu pe care l-a efectuat Yerushalmy pentru a-şi susţine poziţia la acea vreme (Fig. 14.10). [3]

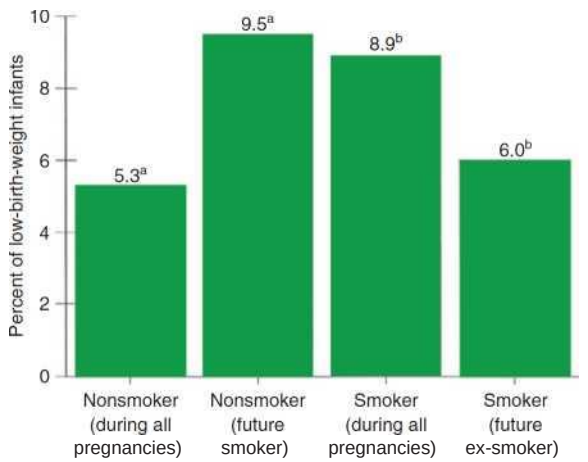


Fig. 14.10 Percentage of low-birth-weight infants by smoking status of their mothers ([a]*P* < .01; [b]*P* < .02). (Redrawn from Yerushalmy J. Infants with low birth weight born before their mothers started to smoke cigarettes. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112:277-284.)

Yerushalmy a examinat rezultatele unei sarcini (sarcina de studiu) la o populație de femei care au avut mai multe sarcini. Rata copiilor cu greutate mică la naștere în sarcina studiului a fost de 5,3% pentru femeile care au fost nefumătoare în *toate* sarcinile lor . Cu toate acestea, dacă au fost fumători în toate sarcinile lor, rata greutății mici la naștere în sarcina de studiu a fost de aproape 9%. Când a examinat sarcinile femeilor care au fost nefumătoare în timpul sarcinii de studiu, dar care au devenit ulterior fumătoare, el a descoperit că rata lor de copii cu greutate mică la naștere era aproximativ egală cu cea a femeilor care au fumat în toate sarcinile. Când a examinat sarcinile femeilor care au fost fumătoare în sarcina de studiu, dar care ulterior s-au oprit din fumat, el a descoperit că rata lor de greutate mică la naștere în sarcina de studiu a fost similară cu cea a femeilor care au fost nefumătoare în toate sarcinile lor.

Pe baza acestor date, Yerushalmy a ajuns la concluzia că nu fumatul, ci mai degrabă o caracteristică a fumătorului, a cauzat greutatea mică la naștere. Astăzi, totuși, este practic universal acceptat că fumatul este o cauză a greutății mici la naștere. Natura cauzală a acestei relații a fost demonstrată și în studiile randomizate care au redus frecvența greutății mici la naștere prin inițierea unor programe de renunțare la fumat la femeile însărcinate. Deși această problemă a fost acum în mare măsură rezolvată, este iluminator să revizuim atât controversa, cât și studiul, deoarece ele exemplifică raționamentul care este necesar în încercarea de a distinge interpretările cauzale de cele necauzale ale asociațiilor observate.

Tipuri de relații cauzale

O cale cauzală poate fi *directă* sau *indirectă* (Fig. 14.11). În cauzalitate *directă* , un factor provoacă în mod direct o boală fără nici un pas intermediar. În cauzalitatea *indirectă* , un factor provoacă o boală, dar numai printr-o etapă sau pași intermediari. În biologia umană, pașii intermediari sunt practic întotdeauna prezenți în orice proces cauzal.

Dacă o relație este cauzală, sunt posibile patru tipuri de relații cauzale: (1) necesare și suficiente ; (2) necesar, dar nu suficient; (3) suficient, dar nu necesar; și (4) nici suficient, nici necesar.

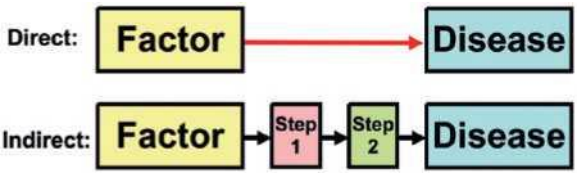


Fig. 14.11 Cauze directe versus indirecte ale bolii.

Fig. 14.12 Tipuri de relații cauzale: I. Factorul A este atât necesar, cât și suficient.

NECESAR ŞI SUFICIENT

În primul tip de relație cauzală un factor este atât necesar, cât și suficient pentru producerea bolii. Fără acest factor, boala nu se dezvoltă niciodată (factorul este necesar), iar în prezența acelui factor, boala se dezvoltă întotdeauna (factorul este suficient) (Fig. 14.12). Această situație apare rar sau vreodată. De exemplu, în majoritatea bolilor infecțioase sunt expuse un număr de oameni, dintre care unii vor manifesta boala, iar alții nu. Membrii gospodăriilor unei persoane cu tuberculoză nu dobândesc uniform boala din cazul index. Dacă se presupune că doza de expunere este aceeași, există probabil diferențe în ceea ce privește starea imunitară, susceptibilitatea genetică sau alte caracteristici care determină cine dezvoltă boala și cine nu. O relație unu-la-unu de expunere la boală, care este o consecință a unei relații necesare și suficiente, apare rar sau vreodată.

NECESAR DAR NU SUFICIENT

Într-un alt model, fiecare factor este necesar, dar nu suficient în sine pentru a provoca boala (Fig. 14.13). Astfel, sunt necesari factori multipli, adesea într-o anumită secvență temporală. De exemplu, carcinogeneza este considerată a fi un proces în mai multe etape care implică atât inițierea, cât și promovarea. Pentru ca cancerul să apară, un promotor trebuie să acționeze după ce un inițiator a acționat. Acțiunea unui inițiator sau a unui promotor singur nu va produce un cancer.

Din nou, în tuberculoză, bacilul tuberculos este în mod clar un factor necesar, chiar dacă prezența sa nu poate

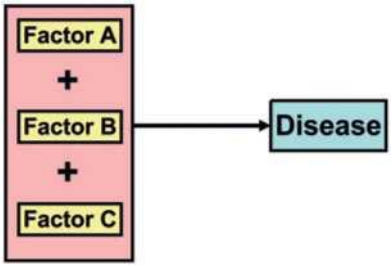


Fig. 14.13 Types of causal relationships: II. Each factor is necessary, but not sufficient.

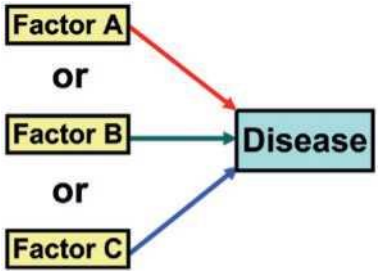


Fig. 14.14 Tipuri de relaţii cauzale: III. Fiecare factor este suficient, dar nu necesar.

fi suficient pentru a produce boala la fiecare individ infectat. Un alt exemplu este relaţia dintre *Helicobacter pylori* şi adenocarcinomul gastric noncardic. [4] Deşi această bacterie este considerată o cauză necesară a acestui cancer, majoritatea persoanelor infectate cu *H. pylori* nu dezvoltă acest cancer, un fenomen care explică de ce prevalenţa infecţiei *cu H. pylori* este foarte mare la multe populaţii, totuşi adenocarcinomul gastric rămâne relativ rar în aceleaşi populaţii. Astfel, pe lângă *H. pylori* , indivizii trebuie să fie expuşi la alţi factori de risc (de exemplu, fumatul şi consumul de alimente care conţin nitraţi) pentru a dezvolta cancer gastric. (Relaţia dintre *H. pylori* şi ulcerul gastric este discutată mai târziu în acest capitol.)

SUFICIENT DAR NU NECESAR

În acest model, factorul singur poate produce boala, dar la fel pot produce alţi factori care acţionează singuri (Fig. 14.14). Astfel, fie expunerea la radiaţii, fie expunerea la benzen pot produce fiecare leucemie fără prezenţa celeilalte. Cu toate acestea, chiar şi în această situaţie, cancerul nu se dezvoltă la toţi cei care au experimentat expunerea la radiaţii sau la benzen, aşa că, deşi ambii factori nu sunt necesari, probabil că sunt alţi cofactori.

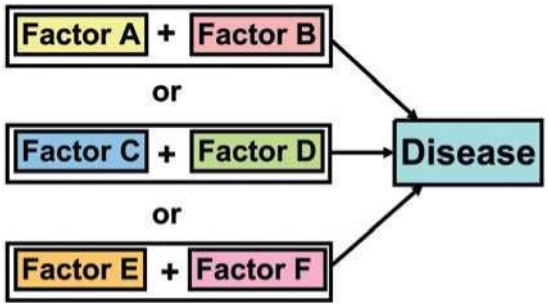


Fig. 14.15 Types of causal relationships: IV. Each factor is neither suffcient nor necessary.

Astfel, criteriul de *suficient* este rareori îndeplinit de un singur factor.

NI SUFICIENT, NICI NECESAR

În al patrulea model, un factor în sine nu este nici suficient, nici necesar pentru a produce boala (Fig. 14.15). Acesta este un model mai complex, care probabil cel mai exact reprezintă relaţiile cauzale care operează în majoritatea bolilor cronice. Un exemplu este cel al naturii deseori nesuprapuse a grupurilor de factori de risc pentru dezvoltarea CHD; de exemplu, persoanele pot dezvolta CHD dacă sunt expuse la fumat, diabet şi lipoproteine cu densitate scăzută (HDL) sau la o combinaţie de hipercolesterolemie, hipertensiune arterială şi inactivitate fizică. Fiecare dintre aceşti factori de risc CHD nu este nici suficient, nici necesar. Interesant, recunoscând că mulţi, dacă nu cei mai mulţi, factori de risc individuali nu sunt nici suficienţi, nici necesari, Rothman a propus un model compatibil cu Fig. 14.15 , în care o „cauză suficientă" este formată dintr-o *constelaţie* de factori de risc, denumită de el „cauze componente". În conceptualizarea lui Rothman , o diagramă circulară formată dintr-un număr de „cauze componente" reprezintă „cauza suficientă". Astfel, „cauza suficientă" a lui Rothman este de fapt un grup de „cauze componente". [5] Exemple ipotetice (dar nu ilogice) de două „cauze suficiente" definite de Rothman pentru boala aterosclerotică sunt văzute în Fig. 14.16 .

Dovezi pentru o relaţie cauzală

Cu mulţi ani în urmă, când problemele majore ale bolilor cu care se confruntă oamenii erau în primul rând infecţioase la origine, s-a pus întrebarea ce dovezi ar fi necesare pentru a dovedi că un organism provoacă o boală. În 1840

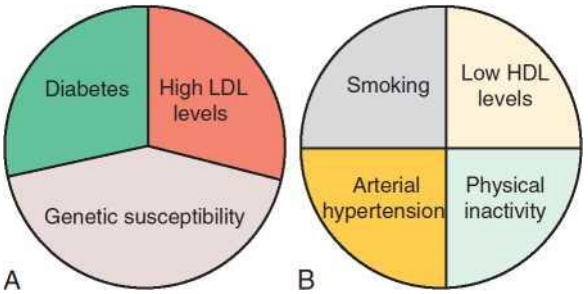


Fig. 14.16 (A—B) Hypothetical examples of of sufficient causes of atherosclerotic disease. *HDL*, High-density lipoprotein; *LDL*, low-density lipoprotein.

Henle a propus postulate pentru cauzalitate care au fost extinse de Koch în anii 1880. [6] Postulatele pentru cauzalitate au fost următoarele:

1. Organismul se găseşte *întotdeauna* cu boala.
2. Organismul *nu se* găseşte cu nicio altă boală.
3. Organismul, atunci când este izolat de unul care are boala şi cultivat de-a lungul mai multor generaţii, produce boala (la animalele de experiment).

Koch a adăugat că „[Chiar şi atunci când o boală infecţioasă nu poate fi transmisă la animale, prezenţa „regulată" şi „exclusivă" a organismului [postulatele 1 şi 2] dovedeşte o relaţie cauzală." [6]

Aceste postulate, deşi nu sunt perfecte, s-au dovedit foarte utile pentru bolile infecţioase. Cu toate acestea, deoarece bolile aparent neinfecţioase şi-au asumat o importanţă din ce în ce mai mare spre mijlocul secolului al XX-lea, a apărut problema cu privire la ceea ce ar reprezenta dovezi puternice de cauzalitate în bolile care, în general, nu erau de origine infecţioasă. În astfel de boli nu exista niciun organism care să poată fi izolat, cultivat şi crescut la animale. Mai exact, deoarece atenţia a fost îndreptată către o posibilă relaţie între fumat şi cancerul pulmonar, chirurgul general al SUA a numit un comitet de experţi pentru a analiza dovezile. Comitetul a elaborat un set de linii directoare, [7] care au fost revizuite de-a lungul anilor. Următoarele câteva pagini prezintă o listă modificată a acestor îndrumări (Caseta 14.1) cu câteva comentarii scurte.

Ghid pentru a judeca dacă o asociaţie observată este cauzală

1. Relaţia temporală. Este clar că, dacă se crede că un factor este cauza unei boli, expunerea la

CASETA 14.1 GHIDURI PENTRU A JUDECA DACA O ASOCIAŢIE OBSERVATĂ ESTE CAUZALĂ

1. Relaţie temporală
2. Puterea asociaţiei
3. Relaţia doză-răspuns
4. Replicarea constatărilor
5. Plauzibilitatea biologică
6. Luarea în considerare a explicaţiilor alternative
7. Încetarea expunerii
8. Coerenţa cu alte cunoştinţe
9. Specificul asociaţiei

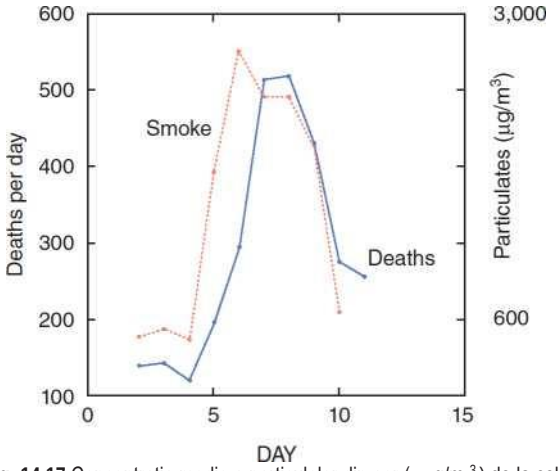


Fig. 14.17 Concentraţia medie a particulelor din aer (**p** g/m ^{3}) de la cele patru staţii de monitorizare interioare din Londra şi numărul deceselor zilnice în London Administrative County la începutul lunii decembrie 1952. (Din Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and meta analysis. *Environ Res.* 1994-;624:))

factorul trebuie să apară înainte ca boala să se dezvolte. Smochin. 14.17 arată numărul de decese pe zi şi concentraţia medie de particule în aer în Londra la începutul lui decembrie 1952. [8] Modelul unei creşteri a concentraţiei de particule urmată de o creştere a mortalităţii şi o scădere ulterioară a concentraţiei de particule urmată de o scădere a mortalităţii a susţinut puternic creşterea mortalităţii datorată creşterii poluării aerului. Acest exemplu demonstrează utilizarea datelor ecologice pentru explorarea unei relaţii temporale. Investigaţii ulterioare au arătat că mortalitatea crescută a constat aproape în întregime din decese respiratorii şi cardiovasculare şi a fost cea mai mare la vârstnici.

Este adesea mai uşor să se stabilească o relaţie temporală într-un studiu de cohortă prospectiv decât într-

un studiu caz-control sau într-un studiu de cohortă retrospectiv (neconcurent).

Relația temporală dintre expunere și boală este importantă nu numai pentru clarificarea ordinii *în* care apar cele două, ci și în ceea ce privește *durata intervalului* dintre expunere și boală. De exemplu, azbestul a fost în mod clar legat de riscul crescut de cancer pulmonar, dar perioada de latentă dintre expunere și apariția cancerului pulmonar este de cel puțin 15 până la 20 de ani. Prin urmare, dacă, de exemplu, cancerul pulmonar se dezvoltă după numai 3 ani de la expunerea la azbest, probabil că este sigur să concluzionam că cancerul pulmonar nu a fost rezultatul acestei expuneri.

2. Puterea Asociației. Puterea asocierii este măsurată prin riscul relativ (sau raportul de cote). Cu cât asocierea este mai puternică, cu atât este mai probabil ca relația să fie cauzală. De exemplu, riscul relativ pentru relația dintre hipertensiunea arterială (expunerea) și accidentul vascular cerebral (rezultatul) este foarte mare. Într-un studiu bazat pe populație , realizat în Suedia, sa constatat că riscul relativ este mai mare de 5,0 la persoanele cu hipertensiune arterială severă. [9] Nu există nicio îndoială că nivelul crescut al tensiunii arteriale cauzează accident vascular cerebral.

3. Relația doză-răspuns. Pe măsură ce doza de expunere crește, crește și riscul de îmbolnăvire. Fig. 14.18 prezintă un exemplu de relație doză-răspuns pentru fumatul de țigară și cancerul pulmonar. Un alt exemplu este dat de studiul suedez menționat mai sus, în care, folosind nivelurile normale ale tensiunii arteriale ca categorie de referință, riscul relativ ajustat de accident vascular cerebral a crescut gradat de la 2,84 la persoanele cu prehipertensiune la 3,90 la cei cu hipertensiune moderată severă la 5,43 la cei cu niveluri compatibile cu hipertensiune arterială severă. Dacă este prezentă o relație doză-răspuns, aceasta este o dovadă puternică pentru o relație cauzală. Cu toate acestea, absența unei relații doză-răspuns nu exclude neapărat o relație cauzală. În unele cazuri în care poate exista un *prag* , nicio boală nu se poate dezvolta până la un anumit nivel de expunere (un prag); peste acest nivel, se poate dezvolta boala.

4. Replicarea constatărilor. Dacă relația este cauzală, ne-am aștepta să o găsim în mod constant în

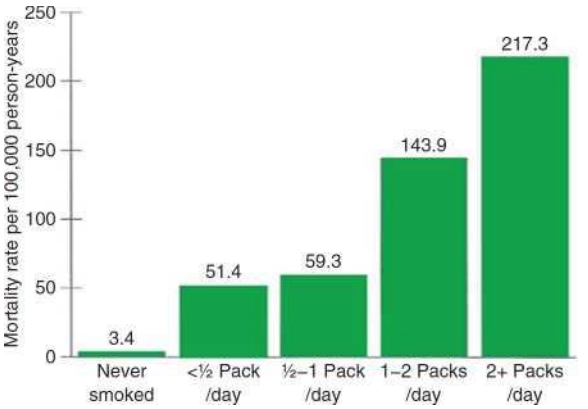


Fig. 14.18 Rate de deces standardizate în funcție de vârstă datorate cazurilor bine stabilite de carcinom bronhogen (exclusiv adenocarcinom) în funcție de cantitatea curentă de fumat. (Modificat din Hammond EC, Horn D. Rata fumatului și mortalității: raport privind 44 de luni de urmărire a 187.783 de bărbați: II. Rate de deces după cauză. *JAMA.* 1958;166:1294-1508. Copyright 1958, Asociația Medicală Americană.)

diferite studii și în diferite populații. Replicarea constatărilor este deosebit de importantă în epidemiologie. Dacă se observă o asociere, ne-am aștepta, de asemenea, să fie observată în mod constant în cadrul subgrupurilor populației și în diferite populații, cu excepția cazului în care există un motiv clar pentru a ne aștepta la rezultate diferite.

5. Plauzibilitatea biologică. Plauzibilitatea biologică se referă la coerența cu corpul actual de cunoștințe biologice. Pot fi citate exemple pentru a demonstra că observațiile epidemiologice au precedat uneori cunoștințele biologice. Astfel, așa cum sa discutat într-un capitol anterior, observațiile lui Gregg asupra rubeolei și cataractei congenitale au precedat orice cunoaștere a virusurilor teratogenice. În mod similar, implicarea concentrației mari de oxigen în cauzarea fibroplaziei retrolentale, o formă de orbire care apare la copiii prematuri, a precedat orice cunoștințe biologice care susțin o astfel de relație. Cu toate acestea, căutăm coerența constatărilor epidemiologice cu cunoștințele biologice existente, iar atunci când nu este cazul, interpretarea semnificației asocierii observate poate fi dificilă. Apoi, putem fi mai pretențioși în cerințele noastre cu privire la dimensiunea și semnificația oricăror diferențe observate și la replicarea studiului de către alți investigatori în alte populații.

6. Luarea în considerare a explicațiilor alternative. Am discutat problema în interpretarea unei

asocieri observate în ceea ce privește dacă o relație este cauzală sau este rezultatul unei confuzii. Pentru a judeca dacă o asociere raportată este cauzală, măsura în care anchetatorii au luat în considerare alte explicații posibile și măsura în care au exclus astfel de explicații sunt considerații importante.

7. Încetarea expunerii. Dacă un factor este cauza unei boli, ne-am aștepta ca riscul bolii să scadă atunci când expunerea la factor este redusă sau eliminată. Fig. 14.19 arată astfel de date istorice pentru fumatul de țigară și cancerul pulmonar. Un alt exemplu

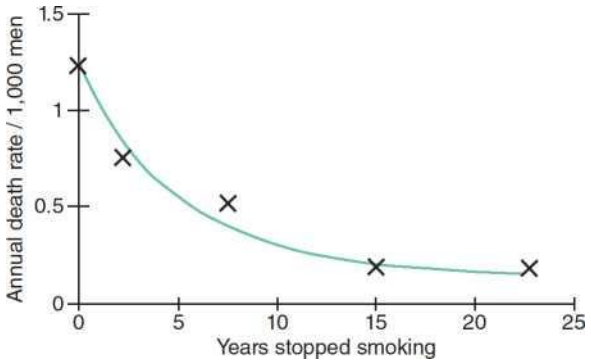


Fig. 14.19 Efectele încetării expunerii: ratele mortalității prin cancer pulmonar, standardizate pentru vârsta și cantitatea de fumat, în rândul bărbaților care continuă să fumeze țigări și al bărbaților care au renunțat la fumat pentru diferite perioade. Rata corespunzătoare pentru nefumători a fost de 0,07 la 1.000. (Modificat din Doll R, Hill AB. Mortalitatea în legătură cu fumatul: observațiile de zece ani ale medicilor britanici. *BMJ.* 1964;1:1399-1410.)

a fost scăderea rapidă a ratei CHD, a diabetului și a accidentelor vasculare cerebrale în urma unei scăderi dramatice a aportului de energie și, prin urmare, a obezității din cauza crizei economice cubaneze din 1989-2000. [10]

Sindromul de eozinofilie-mialgie (EMS) a atins proporții epidemice în 1989. Caracterizat prin dureri musculare severe și un număr mare de eozinofile din sânge, s-a descoperit că sindromul este asociat cu preparate fabricate de L-triptofan. În noiembrie 1989, o retragere la nivel național de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a preparatelor de L-triptofan fără prescripție medicală a fost urmată de reduceri dramatice ale numărului de cazuri de EMS raportate în fiecare lună (Fig. 14.20). Acesta este un alt exemplu de reducere a incidenței legată de încetarea expunerii, ceea ce se adaugă la puterea inferenței cauzale cu privire la expunere.

Când sunt disponibile date despre încetare, acestea oferă dovezi utile pentru o asociere cauzală. Cu toate acestea, în anumite cazuri, procesul patogen poate fi inițiat ireversibil și apariția bolii poate fi determinată de momentul în care expunerea este îndepărtată. Emfizemul nu este inversat odată cu renunțarea la fumat, dar progresia acestuia este redusă.

8. Consecvența cu alte cunoștințe. Dacă o relație este cauzală, ne-am aștepta ca constatările să fie în concordanță cu alte date. De exemplu, Fig. 14.21 prezintă date privind ratele cancerului pulmonar la bărbați și femei și fumatul la bărbați și femei.

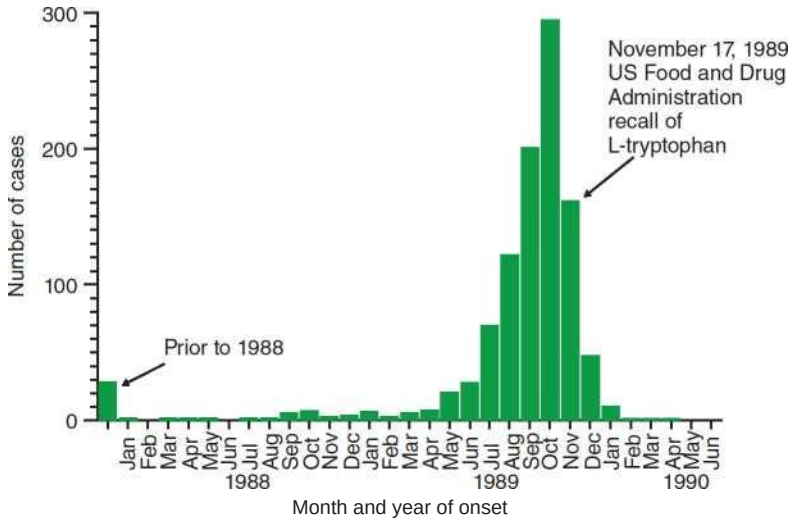


Fig. 14.20 Reported dates of illness onset by month and year for cases of eosinophiliamyalgia syndrome, as reported to the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, as of July 10, 1990. (Modified from Swygert LA, Maes EF, Sewell LE, et al. Eosinophilia-myalgia syndrome: results of national surveillance. *JAMA.* 1990;264: 1698-1703. Copyright 1990, American Medical Association.)

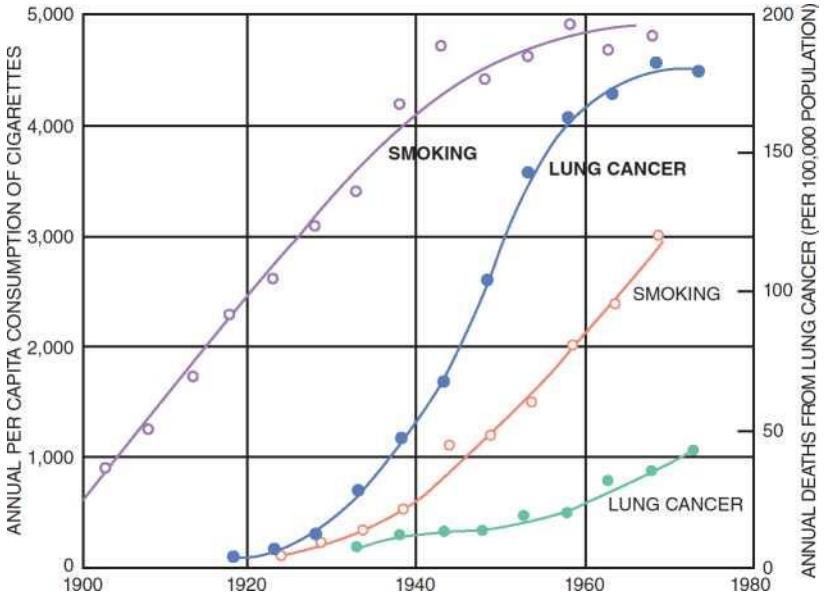


Fig. 14.21 Parallel trends between cigarette consumption and lung cancer in men *(two curves on left)* and in women *(two curves on right)* in England and Wales. (From Cairns J. The cancer problem. *Sci Am.* 1975;233:64-72, 77-78.)

Vedem o direcţie consistentă în curbe, cu creşterea ratelor de cancer pulmonar ca urmare a creşterii vânzărilor de ţigări atât pentru bărbaţi, cât şi pentru femei. Aceste date sunt în concordanţă cu ceea ce ne-am aştepta dacă relaţia dintre fumat şi cancerul pulmonar ar fi stabilită ca una cauzală. Deşi absenţa unei astfel de consistenţe nu ar exclude complet această ipoteză, dacă am observa o creştere a ratei cancerului pulmonar după o perioadă de scădere a vânzărilor de ţigări, de exemplu, ar trebui să explicăm modul în care această observaţie ar putea fi în concordanţă cu o ipoteză cauzală.

9. Specificul Asociaţiei. O asociere este specifică atunci când o anumită expunere este asociată cu o singură boală; acesta este cel mai slab dintre toate liniile directoare şi probabil ar trebui şters din listă. Producătorii de ţigări au subliniat că bolile atribuite fumatului nu îndeplinesc cerinţele acestui ghid, deoarece fumatul a fost asociat cu cancerul pulmonar, cancerul pancreatic, cancerul vezicii urinare, boli de inimă, emfizem şi alte afecţiuni.

Posibilitatea unor astfel de efecte multiple de la un singur factor nu este, de fapt, surprinzătoare: indiferent de ţesutul care le cuprinde, toate celulele au caracteristici comune, inclusiv ADN, ARN şi diferite structuri subcelulare, astfel încât un singur agent ar putea avea efecte în mai multe ţesuturi. În plus, ţigările nu reprezintă un singur factor, ci constituie un amestec dintr-un număr mare de compuşi; în consecinţă, ar putea fi anticipate un număr mare de efecte.

Când se găseşte specificitatea unei asocieri, aceasta oferă suport suplimentar pentru o inferenţă cauzală. Cu toate acestea, ca şi în cazul relaţiei doză-răspuns, absenţa specificităţii nu nega în niciun fel o relaţie cauzală.

Orice concluzie conform căreia o asociere observată este cauzală este mult întărită atunci când diferite tipuri de dovezi din surse multiple susţin un astfel de raţionament. Prin urmare, nu este atât o numărare a numărului de linii directoare prezente care este relevantă pentru inferenţa cauzală, ci mai degrabă o *evaluare a modelului total de dovezi observate* care poate fi în concordanţă cu unul sau mai multe ghiduri. Sir Austin Bradford Hill a exprimat elocvent acest sentiment într-un eseu scris în 1965:

Iată, deci, nouă puncte de vedere diferite [linii directoare] din care ar trebui să studiem asocierea înainte de a striga cauzalitate. Ceea ce nu cred – şi acest lucru a fost sugerat – că putem stabili în mod util nişte reguli de dovezi dure şi rapide care trebuie respectate înainte de a putea accepta cauza şi efectul. Niciunul dintre cele nouă puncte de vedere ale mele nu

poate aduce dovezi incontestabile pentru sau împotriva ipotezei cauzei şi efectului şi niciunul nu poate fi cerut ca sine qua non. Ceea ce pot face ei, cu o putere mai mare sau mai mică, este să ne ajute să ne hotărâm cu privire la întrebarea fundamentală – există vreo altă modalitate de a explica setul de fapte în faţa noastră, există vreun alt răspuns la fel de probabil, sau mai mult, decât cauza şi efectul? [11]

Deducerea inferenţelor cauzale: două exemple

ULCER PEPTIC ŞI CANCER GASTRIC ÎN RELATIE CU INFECŢIA CU *HELICOBACTER PYLORI*

Deşi liniile directoare precedente nu permit o estimare cantitativă a faptului că o asociere este cauzală, ele pot fi totuşi de mare ajutor, aşa cum se vede în exemplele următoare.

Până în anii 1980, cauzele majore ale bolii ulcerului peptic erau considerate a fi factorii de stres şi stilul de viaţă, inclusiv fumatul. Boala ulcerului peptic a fost mult timp atribuită efectelor acidului gastric. Sensibilitatea la acidul gastric a fost legată de fumatul de ţigări, consumul de alcool şi utilizarea agenţilor inflamatori antiinflamatori nesteroidieni. Terapia a fost direcţionată în primul rând spre inhibarea secreţiei de acid şi protejarea suprafeţelor mucoasei de acid. Deşi aceste terapii au ajutat la vindecare, recidivele erau frecvente.

În 1984, medicii australieni Dr. Barry J. Marshall şi J. Robin Warren au raportat că au observat bacterii mici curbate care colonizează partea inferioară a stomacului la pacienţii cu gastrită şi ulcer peptic. [12] După mai multe încercări, Marshall a reuşit să cultive o specie bacteriană necunoscută până acum (numită mai târziu *H. pylori*) din mai multe dintre aceste biopsii (Fig. 14.22). Împreună au descoperit că organismul era prezent la aproape toţi pacienţii cu inflamaţie gastrică sau ulcer peptic. Mulţi dintre aceşti pacienţi au avut biopsii care au arătat dovezi de inflamaţie prezentă în mucoasa gastrică aproape de locul unde au fost observate bacteriile. Pe baza acestor rezultate, ei au propus ca *H. pylori* să fie implicat în etiologia acestor boli. Ulterior s-a demonstrat că ulcerul nu a fost adesea vindecat până când *H. pylori* a fost eliminat.

Acum este ferm stabilit că *H. pylori* cauzează mai mult de 90% din ulcerele duodenale şi până la 80%

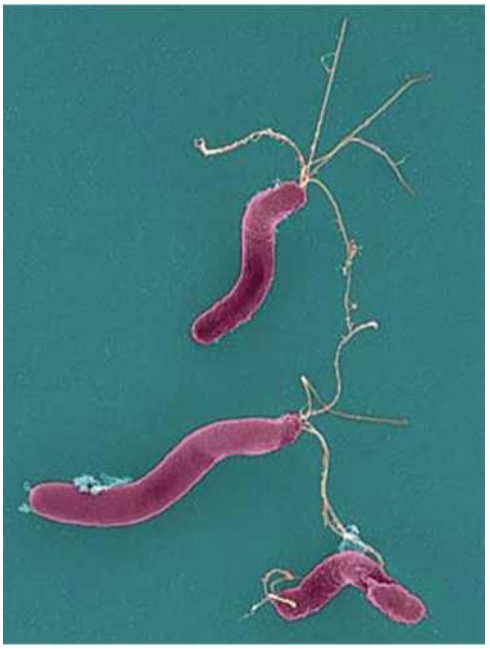


Fig. 14.22 *Helicobacter pylori.* (Enciclopedia Britannica Online. http://www.britannica.com/EBchecked/topic/450889/peptic-ulcer?overlay = true&assemblyId = 94921 . Accesat în noiembrie 2017.)

a ulcerelor gastrice. Legătura dintre infecţia *cu H. pylori* şi gastrită ulterioară şi boala ulcerului peptic a fost stabilită prin studii pe voluntari umani , studii de tratament cu antibiotice şi studii epidemiologice. Astfel, multe dintre modelele de studiu discutate în capitolele anterioare şi multe dintre liniile directoare pentru inferenţe cauzale discutate mai devreme în acest capitol au fost implicate în elucidarea rolului *H. pylori* în ulcerul peptic şi gastrită. În 2005, Premiul Nobel pentru Fiziologie sau Medicină a fost împărţit de dr. Marshall şi Warren „pentru descoperirea bacteriei

H. pylori şi rolul său în gastrită şi boala ulcerului peptic".

Caseta 14.2 clasifică aceste dovezi în conformitate cu câteva dintre liniile directoare pentru cauzalitate discutate recent. Astfel, aşa cum se vede aici, liniile directoare pot fi extrem de utile în caracterizarea dovezilor care susţin o relaţie cauzală.

Dovezile tot mai mari susţin acum şi asocierea infecţiei *cu H. pylori* şi dezvoltarea cancerului gastric. Uemura şi colegii de muncă [13] studiat prospectiv

I, 526 de pacienţi japonezi care au avut duodenală sau gastrică

CASETA 14.2 EVALUAREA DOVENTELOR CARE SUGEREAZA *HELICOBACTER PYLORI* CA AGENT CAUZATIV AL ULCERULUI DUODENAL

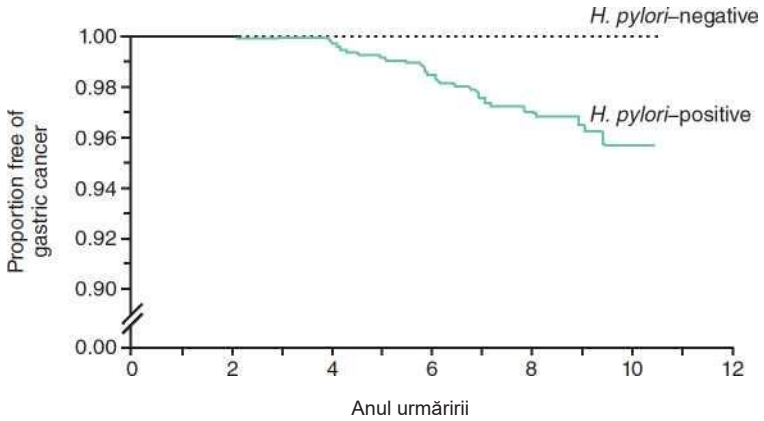
1. Relație temporală
   - *Helicobacter pylori* este în mod clar legat de gastrita cronică. Aproximativ 11% dintre pacienții cu gastrită cronică vor avea ulcer duodenal pe o perioadă de 10 ani.
   - Într-un studiu pe 454 de pacienți care au fost supuși endoscopiei cu 10 ani mai devreme, 34 din 321 de pacienți care au fost pozitivi pentru *H. pylori* (11%) au avut ulcer duodenal, comparativ cu 1 din 133 de pacienți *H. pylori* negativi (0,8%).
2. Puterea asociației
   - *H. pylori* se găsește la cel puțin 90% dintre pacienții cu ulcer duodenal. La cel puțin o populație raportată că nu are ulcer duodenal, un trib aborigen din nordul Australiei, care este izolat de alți oameni, nu a fost niciodată găsit.
3. Relația doză-răspuns
   - Densitatea *H. pylori* pe milimetru pătrat de mucoasă gastrică este mai mare la pacienții cu ulcer duodenal decât la pacienții fără ulcer duodenal. A se vedea, de asemenea, punctul 2 de mai sus.
4. Replicarea constatărilor
   - Multe dintre observațiile referitoare la *H. pylori* au fost replicate în mod repetat.
5. Plauzibilitatea biologică
   - Deși inițial a fost dificil de imaginat o bacterie care infectează antrul stomacului cauzând ulcere în duoden, acum se recunoaște că *H. pylori* are locuri de legare pe celulele antrale și poate urma aceste celule în duoden.
   - *H. pylori* induce, de asemenea, mediatori ai inflamației.
   - *H. pylori* este slăbită și este susceptibilă la efectele dăunătoare ale acidului.
6. Luarea în considerare a explicațiilor alternative
   - Datele sugerează că fumatul poate crește riscul de ulcer duodenal la pacienții infectați cu *H. pylori* , dar nu este un factor de risc la pacienții la care *H. pylori* a fost eradicat.
7. Încetarea expunerii
   - Eradicarea *H. pylori* vindecă ulcerele duodenale în același ritm ca și antagoniștii receptorilor de histamină.
   - Ratele de recurență a ulcerului pe termen lung au fost zero după eradicarea *H. pylori folosind terapie triplă antimicrobiană, în comparație cu o rată de recidivă de 60%-80% întâlnită adesea la pacienții cu ulcer duodenal tratați cu antagoniști ai receptorilor histaminei.*
8. Coerența cu alte cunoștințe
   - Prevalența infecției *cu H. pylori* este aceeași la bărbați ca și la femei. Incidența ulcerului duodenal, care în anii anteriori se credea a fi mai mare la bărbați decât la femei, a fost egală în ultimii ani.
   - Se crede că prevalența bolii ulceroase a atins apogeul în ultima parte a secolului al XIX-lea și este posibil ca prevalența *H. pylori* să fi fost mult mai mare în acel moment din cauza condițiilor de viață proaste. Acest raționament se bazează și pe observațiile actuale conform cărora prevalența *H. pylori* este mult mai mare în țările în curs de dezvoltare.
9. Specificul asociației
   - Prevalența *H. pylori* la pacienții cu ulcer duodenal este de 90%-100%. Cu toate acestea, se găsește la unii pacienți cu ulcer gastric și chiar la indivizi asimptomatici.

Date de la Megraud F, Lamouliatte H. Helicobacter pylori *și ulcer duodenal: dovezi care sugerează cauzalitate.* Dig Dis Sci . *1992;37:769-772; și DeCross AJ, Marshall BJ. Rolul* Helicobacter pylori *în boala acido-peptică.* Am J Med Sci . *1993;306:381-392.*

ulcere, hiperplazie gastrică sau hiperplazie nonulceroasă. Din acest grup, 1.246 au avut infecție *cu H. pylori* și 280 nu. Perioada medie de urmărire a fost de 7,8 ani. Cancerele gastrice s-au dezvoltat la 36 (2,9%) dintre pacienții infectați, dar la niciunul dintre pacienții neinfectați. Persoanele care poartă anticorpi împotriva *H. pylori* pot avea un risc de 2 până la 3 ori mai mare de cancer de stomac decât cei care nu au (Fig. 14.23). Riscul de cancer de stomac pare să fie, de asemenea, legat de tipul de tulpină de *H. pylori* care infectează o persoană. Se acumulează dovezi care susțin ideea că terapia împotriva *H. pylori* poate preveni cancerul gastric. În viitor, cancerul gastric poate ajunge să fie privit ca un cancer de origine infecțioasă care poate fi prevenit în mare măsură.

Vârsta de debut a consumului de alcool și abuzului de alcool pe viață

În 1997, Grant și Dawson [14] au raportat date despre relația dintre vârsta la prima utilizare a alcoolului și prevalența dependenței și abuzului de alcool pe parcursul vieții. Ei au analizat datele de la 27.616 băutori actuali și foști care au fost intervievați ca parte a Sondajului Epidemiologic Național Longitudinal al Alcoolului din 1992. Ratele de *dependență pe parcursul vieții* au scăzut de la peste 40%



Nu. în pericol					
H. pylori -negativ 280	272	251	245	213	57
H. pylori -pozitiv 1.246	1.219	1.086	907	782	258

Fig. 14.23 Analiza Kaplan-Meier a proporției de pacienți *Helicobacterpylori-pozitivi* și *H. pylori-negativi* care au rămas liberi de cancer gastric. În timpul urmăririi, cancerul gastric s-a dezvoltat la 36 din cei 1246 de pacienți infectați *cu H. pylori* (2,9%), dar la niciunul dintre cei 280 de pacienți neinfectați *(P* < 0,001). (Din Uemura N, Okamoto S, Yamomoto S, et al. *Helicobacter pylori* infectie and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345:784-789.)

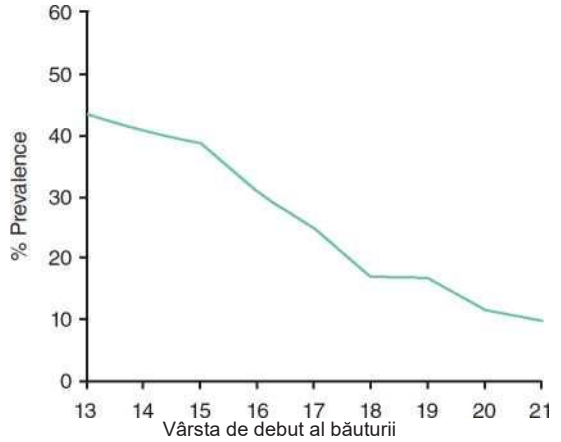


Fig. 14.24 Relația dintre vârsta de debut al consumului de alcool și prevalența abuzului de alcool pe viață. (Modificat din Grant BF, Dawson DA. Vârsta la debutul consumului de alcool și asocierea acesteia cu abuzul și dependența de alcool DSM-IV: rezultate din Sondajul Epidemiologic National Longitudinal Alcohol. *J Subst Abuse.* 1997;9:103-110.)

printre indivizii care au început să bea la vârsta de 14 ani sau mai tineri până la aproximativ 10% dintre cei care au început să bea la vârsta de 20 de ani sau mai mult (Fig. 14.24). Configurația curbei în Fig. 14.24 sugerează o relație doză-răspuns așa cum a fost observată pentru o durată mai lungă de fumat asociată cu risc crescut de cancer pulmonar. Cu toate acestea, datele pot indica, de asemenea, o perioadă de susceptibilitate deosebit de ridicată, și anume că perioada preadolescenței și adolescența timpurie este o perioadă cu risc crescut pentru dezvoltarea unei tulburări de consum de alcool. Prin urmare, intervențiile preventive ar trebui să vizeze acest grup în speranța de a întârzia debutul consumului de alcool. Cu toate acestea, adoptarea unei astfel de abordări presupune că relația dintre debutul precoce al consumului de alcool și abuzul ulterior pe viață este una cauzală, astfel încât întârzierea vârstei la debutul consumului de alcool ar reduce riscul dependenței de alcool pe viață. O altă posibilă explicație este că cei care sunt destinați dependenței de alcool pe viață tind să înceapă să bea mai devreme, dar că vârsta mai devreme la debutul consumului de alcool nu este neapărat o cauză a dependenței ulterioare. Prin urmare, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explica asocierea intrigantă care a fost observată. Vom reveni la acest exemplu în Capitolul 16 .

Modificări ale Ghidurilor pentru Inferențe cauzale

În 1986, Serviciul de Sănătate Publică din SUA a reunit un grup de 19 experți pentru a examina baza științifică a

conținutului îngrijirii prenatale și pentru a răspunde la întrebarea : Ce măsuri implementate în timpul îngrijirii prenatale s-au dovedit de fapt asociate cu un rezultat îmbunătățit? Raportul comisiei a fost emis în 1989 și a servit drept bază pentru un raport cuprinzător. [15] Pe măsură ce grupul și-a început deliberările, a devenit clar că problemele legate de cauzalitate se aflau în centrul sarcinii grupului și că sunt necesare linii directoare pentru evaluarea relației dintre măsurile prenatale și rezultatele sănătății. Un subcomitet a revizuit ghidurile actuale (tocmai enumerate în textul precedent) și a definit un proces de utilizare a dovezilor care include (1) clasificarea dovezilor în funcție de calitatea surselor și (2) evaluarea dovezilor unei relații cauzale folosind ghiduri standardizate. [16] Aceste recomandări sunt extrase în Caseta 14.3 . Deși aceste orientări modificate folosesc în mod clar componentele originale, ele stabilesc priorități rezonabile în ponderarea lor. Ei definesc astfel o abordare pentru analizarea cauzalității care poate avea aplicabilitate mult dincolo de chestiunile legate de eficacitatea măsurilor prenatale.

O abordare similară, ierarhizarea studiilor după calitatea studiului și dovezile sale, este utilizată de către US Preventive Services Task Force, care este responsabil pentru dezvoltarea ghidurilor de practică clinică pentru prevenire și screening (Tabelul 14.1). [17] Task Force este un comitet independent de experți susținut de guvernul SUA. Membrii includ experți în asistență medicală primară, prevenire, medicină bazată pe dovezi și metode de cercetare. Sunt reprezentate, de asemenea, diverse domenii clinice și experiență în medicină preventivă, sănătate publică și politică de sănătate.

Pentru fiecare subiect pe care Grupul de lucru îl ia în considerare, definește întrebările care trebuie abordate și identifică și preia dovezile relevante. Este evaluată calitatea fiecărui studiu individual, după care este evaluată puterea totalității dovezilor disponibile. Se fac estimări ale echilibrului dintre beneficii și daune. Acest

TABEL 14.1 Nivelurile de certitudine ale grupului operativ de servicii preventive din SUA [a] cu privire la beneficiul net

Ridicat	Dovezile disponibile includ de obicei rezultate consecvente din studii bine concepute, bine realizate în populații reprezentative de îngrijire primară. Aceste studii evaluează efectele serviciului preventiv asupra rezultatelor sănătății. Prin urmare, este puțin probabil ca această concluzie să fie puternic afectată de rezultatele studiilor viitoare.
Moderat	Dovezile disponibile sunt suficiente pentru a determina efectele serviciului preventiv asupra rezultatelor sănătății, dar încrederea în estimare este constrânsă de factori precum: • Numărul, dimensiunea sau calitatea studiilor individuale. • Incoerența constatărilor în studiile individuale. • Generalizare limitată a constatărilor la practica de rutină a îngrijirii primare. • Lipsa de coerență în lanțul probelor. Pe măsură ce devin disponibile mai multe informații, amploarea sau direcția efectului observat s-ar putea schimba, iar această schimbare poate fi suficient de mare pentru a modifica concluzia.
Scăzut	Dovezile disponibile sunt insuficiente pentru a evalua efectele asupra rezultatelor sănătății. Dovezile sunt insuficiente din cauza: • Numărul limitat sau dimensiunea studiilor. • Defecte importante în proiectarea sau metodele studiului. • Incoerența constatărilor în studiile individuale. • Lacune în lanțul probelor. • Constatările nu pot fi generalizate la practica de rutină a îngrijirii primare. • Lipsa de informații cu privire la rezultatele importante asupra sănătății. Mai multe informații pot permite o estimare a efectelor asupra rezultatelor sănătății.

[a] US Preventive Services Task Force (USPSTF) definește certitudinea ca fiind „probabilitatea ca evaluarea USPSTF a beneficiului net al unui serviciu preventiv să fie corectă". Beneficiul net este definit ca beneficiu minus vătămarea serviciului preventiv, așa cum este implementat într-o populație generală de îngrijire primară. USPSTF atribuie un nivel de certitudine pe baza naturii dovezilor generale disponibile pentru a evalua beneficiul net al unui serviciu preventiv.

Modificat din manualul de procedură al grupului operativ al serviciilor preventive din SUA. decembrie 2015. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/6/7/procedure-manual_2015/pdf . Accesat 25 octombrie 2017.

CASETA 14.3 PROCES DE UTILIZARE A DOVENTELOR ÎN ELABORAREA RECOMANDĂRILOR PRIVIND EFICACITATEA INTERVENȚILOR PRENATALE

Etapa I: Clasificarea dovezilor după calitatea sursei sale. ***(În fiecare categorie, studiile sunt enumerate în ordinea descrescătoare a calității.)***

1. Studii (intervenții planificate cu atribuirea concomitentă a tratamentului și netratamentului)
   a. Randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu o putere suficientă analizată în mod corespunzător.
   b. Randomizat, dar orbirea nu a fost realizată.
   c. Studii nerandomizate cu un bun control al confuziei, care sunt bine conduse în alte privințe.
   d. Randomizat dar cu deficiențe în execuție sau analiză (putere insuficientă, pierderi majore la urmărire, randomizare suspectă, analiză cu excluderi).
   e. Studii nerandomizate cu deficiențe în execuție sau analiză.
2. Studii de cohortă sau caz-control
   a. Ipoteza specificată înainte de analiză, date bune, factori de confuzie luați în considerare.
   b. Ca mai sus, dar ipoteza nu a fost specificată înainte de analiză.
   c. Post-hoc, cu problemă(e) în date sau analiză.
3. Studii de serii temporale
   a. Analize care țin cont de confuzie.
   b. Analize care nu consideră confuze.
4. Studii de serie de caz: Serii de rapoarte de caz fără niciun grup de comparație specific

Printre alte aspecte care trebuie luate în considerare în revizuirea dovezilor se numără precizia definirii rezultatului măsurat, gradul în care a fost descrisă metodologia de studiu, adecvarea dimensiunii eșantionului și gradul în care au fost descrise caracteristicile populației studiate și ale intervenției evaluate.

Un studiu poate fi bine conceput și realizat într-un mod exemplar (validitate internă), dar dacă populația studiată este una neobișnuită sau foarte selectată, rezultatele pot să nu fie generalizabile (validitate externă).

Etapa II: Ghid pentru evaluarea dovezilor unei relații cauzale. ***(În fiecare categorie, studiile sunt enumerate în ordine descrescătoare a priorității.)***

1. Criterii majore
   a. Relație temporală: O intervenție poate fi considerată o dovadă a unei reduceri a riscului de boală sau anomalie numai dacă intervenția a fost aplicată înainte de momentul în care boala sau anomalia s-ar fi dezvoltat.
   b. Plauzibilitatea biologică: un mecanism plauzibil din punct de vedere biologic ar trebui să poată explica de ce ar fi de așteptat să apară o astfel de relație.
   c. Consecvență: studiile individuale sunt rareori definitive. Descoperirile studiului care sunt replicate în diferite populații și de către diferiți anchetatori au mai multă greutate decât cele care nu sunt. Dacă rezultatele studiilor sunt inconsecvente, inconsecvența trebuie explicată.
   d. Explicații alternative (confuze): măsura în care explicațiile alternative au fost explorate este un criteriu important în aprecierea cauzalității.
2. Alte considerații
   a. Relația doză-răspuns: Dacă un factor este într-adevăr cauza unei boli, de obicei (dar nu invariabil), cu cât expunerea la factor este mai mare, cu atât riscul bolii este mai mare. O astfel de relație doză-răspuns poate să nu fie întotdeauna văzută, deoarece multe relații biologice importante sunt dihotomice și ating un nivel de prag pentru efectele observate.
   b. Puterea asocierii: Puterea asocierii este de obicei măsurată prin măsura în care riscul sau șansele relative se îndepărtează de la unitate, fie mai mare decât 1 (în cazul expunerilor care cauzează boli) sau mai puțin de 1 (în cazul intervențiilor preventive).
   c. Efecte de încetare: Dacă o intervenție are un efect benefic, beneficiul ar trebui să înceteze atunci când este eliminat dintr-o populație (cu excepția cazului în care efectul de transfer este operant).

Modificat din Gordis L, Kleinman JC, Klerman LV, et al. Criterii de evaluare a dovezilor privind eficacitatea intervențiilor prenatale. În: Merkatz IR, Thompson JE, eds. Noi perspective asupra îngrijirii prenatale . *New York: Elsevier; 1990:31-38.*

soldul este exprimat ca beneficiu net (diferența dintre beneficii și prejudicii). Grupul operativ pregătește recomandări pentru intervenții preventive pe baza acestor considerente.

Fig. 14.25 prezintă un exemplu generic de plan analitic pregătit de Grupul operativ ca cadru pentru evaluarea dovezilor pentru un program de screening. Săgețile drepte arată posibile căi de beneficiu, iar săgețile albastre curbate arată posibile efecte adverse legate de diferite etape. Întrebarea principală (întrebarea 1 din figură) este, în general, dacă screening-ul este eficient în reducerea riscului unui rezultat advers, cum ar fi mortalitatea și, dacă da, în ce măsură.

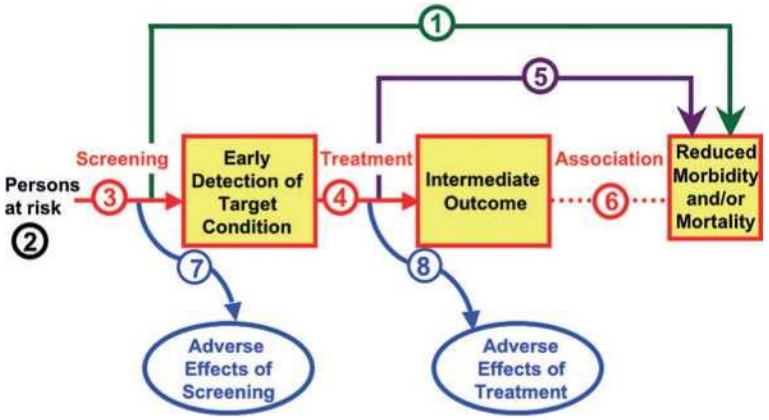


Fig. 14.25 Generic analytic framework for screening topics used by the US Preventive Services Task Force. Numbers refer to key questions in the figure. (1) Does screening for X reduce morbidity and/or mortality? (2) Can a group at high risk for X be identified on clinical grounds? (3) Are there accurate (i.e., sensitive and specific) screening tests available? (4) Are treatments available that make a difference in intermediate outcomes when the disease is caught early or detected by screening? (5) Are treatments available that make adifferenceinmorbidityor m ortality when the disease is caught early or detected by screening? (6) How strong is the association between the intermediate outcomes and patient outcomes? (7) What are the harms of the screening test? (8) What are the harms of the treatment? (Modified from US Preventive Services Task Force Procedure Manual. December 2015. https://www.uspreventiveservicestaskforce.Org/Home/GetFile/6/7/procedure-manual_2015/pdf. Accessed October 25, 2017.)

Deliberările Grupului de lucru se ocupă adesea de diferitele etape sau legături care cuprind această cale generală. Săgeata violet din figură (pasul 5) arată relația dintre tratament și rezultat. Săgețile roșii din figură, pașii 3, 4 și 6, arată componentele individuale ale întrebării 1. Aceste evaluări depind, în general, de o revizuire a studiilor randomizate relevante pentru a pregăti un lanț de dovezi de sprijin pe care să se bazeze un răspuns la întrebarea 1. Dovezile pentru fiecare legătură sunt rezumate în analiza probelor și apoi rezumate în diferitele legături pentru a oferi o evaluare generală a serviciului de sprijin pentru a oferi o evaluare generală a serviciului de sprijin.

Certitudinea beneficiului net este clasificată pe o scară de trei puncte: mare, moderată sau scăzută (vezi Tabelul 14.1). Recomandările grupului operativ se bazează pe o luare în considerare combinată a certitudinii și mărimii beneficiului net, așa cum se arată în matricea din Fig. 14.26 , în care este utilizat un sistem de notare A, B, C, D și *Insuficient* . Semnificația fiecărei note este explicată în Tabelul 14.2 .

Activitatea Grupului de lucru s-a ocupat de screening-ul pentru multe boli și afecțiuni. Câteva exemple vor ilustra amploarea activităților grupului operativ. A analizat dovezile pentru screening-ul pentru diferite tipuri de cancer,

Certitudinea beneficiului net	Amploarea beneficiului net			
	Substanțial	Moderat	Mic	Zero/ Negativ
Ridicat	O	B	C	D
Moderat	B	B	C	D
Scăzut	Insuficient (I)			

Fig. 14.26 Grilă utilizată de către US Preventive Services Task Force pentru a evalua certitudinea beneficiului și amploarea beneficiului net în determinarea gradului recomandărilor sale. (Modificat din manualul de procedură al grupului operativ al serviciilor preventive din SUA. decembrie 2015. https:// www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/6/7/procedure-manual_2015/pdf . Accesat 25 octombrie 2017.)

pentru boli cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială, CHD și anevrism de aortă abdominală, pentru boli infecțioase, inclusiv gonoree, sifilis, chlamydia și hepatită B și C și pentru afecțiuni mentale precum demența, depresia și riscul de sinucidere și screening pentru glaucom și diabet de tip 2. Grupul de lucru a analizat, de asemenea, dovezile privind eficacitatea consilierii pentru multe afecțiuni, cum ar fi consilierea pentru prevenirea consumului de tutun și a bolilor legate de tutun, consiliere pentru prevenirea abuzului de alcool, consiliere pentru promovarea unei alimentații sănătoase și

consiliere pentru promovarea activităţii fizice. Problemele de mai sus au fost abordate

TABLE 14.2 **What the US Preventive Services Task Force (USPSTF) Grades Mean and Suggestions for Practice**

Grade	Grade Definitions	Suggestions for Practice
A	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is substantial.	Offer or provide this service.
B	The USPSTF recommends the service. There is high certainty that the net benefit is moderate or there is moderate certainty that the net benefit is moderate to substantial.	Offer or provide this service.
C	*Note: The following statement is undergoing revision.* Clinicians may provide this service to selected patients depending on individual circumstances. However, for most individuals without signs or symptoms there is likely to be only a small benefit from this service.	Offer or provide this service only if there are other considerations that support the offering or providing the service in an individual patient.
D	The USPSTF recommends against the service. There is moderate or high certainty that the service has no net benefit or that the harms outweigh the benefits.	Discourage the use of this service.
I	The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of the service. Evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, and the balance of benefits and harms cannot be determined.	Read the clinical considerations section of USPSTF Recommendation Statement. If offered, patients should understand the uncertainty about the balance of benefits and harms.

Modified from US Preventive Services Task Force Procedure Manual. December 2015. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/6/7/procedure-manual_2015/pdf. Accessed October 25, 2017.

la adulți, dar afecțiunile copilăriei au fost, de asemenea, revizuite de către Grupul de lucru, inclusiv prevenirea cariilor dentare la copiii preșcolari, screening-ul pentru scolioză la adolescenți, screening-ul auzului la nou-născut, screening-ul pentru deficiențe de vedere la copiii mai mici de 5 ani și screening-ul obezității la copii și adolescenți. Acestea și multe alte analize de dovezi și recomandări ale Grupului de lucru pot fi găsite pe site-ul web al Agenției pentru Cercetare și Calitate în Îngrijirea Sănătății (https://www.ahrq.gov). Deliberările și recomandările Grupului de lucru oferă un model extrem de util de evaluare a puterii dovezilor și de trecere de la inferențe cauzale la recomandări de politici.

Concluzie

Deși liniile directoare cauzale discutate în acest capitol sunt adesea denumite *criterii,* acest termen nu pare pe deplin adecvat. Deși poate fi un obiectiv de dorit să plasăm inferențe cauzale pe o bază cantitativă și structurală fermă, în prezent, în general, nu avem toate informațiile necesare pentru a face acest lucru. Lista prezentată în acest capitol ar trebui, prin urmare, să fie considerată doar ca linii directoare care pot fi de cea mai mare valoare atunci când sunt cuplate cu o judecată motivată cu privire la întregul corp de dovezi disponibile în luarea deciziilor cu privire la cauzalitate.

În capitolul următor, vom aborda mai multe probleme suplimentare care trebuie luate în considerare în derivarea inferențelor cauzale din studiile epidemiologice.

REFERINȚE

1. Cameron WB. *Sociologie informală: o introducere ocazională în gândirea sociologică.* New York: Random House; 1963:13. (Acest citat i-a fost atribuit și lui Albert Einstein câțiva ani mai târziu.)
2. Ochsner A, DeBakey M. Primary pulmonary malignity. *Chirurgie Ginecol Obstet.* 1939;68:435.
3. Yerushalmy J. Sugari cu greutate mică la naștere născuți înainte ca mamele lor să înceapă să fumeze țigări. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112:277-284.
4. de Martel C, Forman D, Plummer M. Cancerul gastric: epidemiologie și factori de risc. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42:219- 240.
5. Rothman KJ. *Epidemiologie modernă.* Boston/Toronto: Little Brown and Company; 1986:[Capitolul 2].
6. Evans AS. *Cauza și boală: o călătorie cronologică.* New York: Plenum; 1993:13-39.
7. Departamentul de Sănătate, Educație și Bunăstare al SUA. *Fumatul și sănătatea: Raportul Comitetului consultativ către chirurgul general* . Washington, DC: Serviciul de Sănătate Publică; 1964.
8. Schwartz J. Poluarea aerului și mortalitatea zilnică: o revizuire și metaanaliza. *Mediu Res.* 1994;64:36-52.

9. Li C, Engstrom G, Hedblad B, et al. Controlul tensiunii arteriale și riscul de accident vascular cerebral. Un studiu de cohortă bazat pe populație. *Accident vascular cerebral*. 2005;36:725-730.
10. Franco M, Ordunez P, Caballero B, et al. Impactul aportului de energie, al activității fizice și al pierderii în greutate la nivel de populație asupra bolilor cardiovasculare și a mortalității diabetului în Cuba, 1980-2005. *Am J Epidemiol*. 2007;166:1374-1380.
11. Hill AB. Mediul și boala: asociere sau cauzalitate? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
12. Marshall BJ, Warren JR. Bacili curbați neidentificați în stomacul pacienților cu gastrită și ulcerație peptică. *Lancet*. 1984;1:1311-1315.
13. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Infecția *cu Helicobacter pylori* și dezvoltarea cancerului gastric. *N Engl J Med* . 2001;345:784-789.
14. Grant BF, Dawson DA. Vârsta la debutul consumului de alcool și asocierea acesteia cu abuzul și dependența de alcool DSM-IV: rezultate din Sondajul Epidemiologic Național Longitudinal al Alcoolului. *J Subst Abuz* . 1997;9:103-110.
15. Merkatz IR, Thompson JE, eds. *Noi perspective asupra îngrijirii prenatale* . New York: Elsevier; 1990.
16. Gordis L, Kleinman JC, Klerman LV et al. Criterii de evaluare a dovezilor privind eficacitatea intervențiilor prenatale. În: Merkatz IR, Thompson JE, eds. *Noi perspective asupra îngrijirii prenatale* . New York: Elsevier; 1990:31-38.
17. Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. *Manual de procedură* . decembrie 2015. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Home/GetFile/6/7/procedure-manual_2015/pdf . Accesat 25 octombrie 2017.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 14

Într *-un studiu mare caz-control al pacienților cu cancer pancreatic, 17% dintre pacienți s-au dovedit a fi diabetici la momentul diagnosticului, comparativ cu 4% dintr-un grup de control bine adaptat (potrivit după vârstă, sex, grup etnic și alte câteva caracteristici) care a fost examinat pentru diabet în același timp cu diagnosticarea cazurilor. S-a ajuns la concluzia că diabetul a jucat un rol cauzal în cancerul pancreatic. Aceasta concluzie:*

a. Este corect
b. Poate fi incorectă pentru că nu există control sau grup de comparație
c. Poate fi incorectă din cauza eșecului de a stabili secvența de timp dintre debutul diabetului și diagnosticul de cancer pancreatic
d. May be incorrect because of less complete ascertainment of diabetes in the pancreatic cancer cases
e. May be incorrect because of more complete ascertainment of pancreatic cancer in nondiabetic persons

Un anchetator a examinat cazuri de moarte fetală în 27.000 de sarcini și a clasificat mamele în funcție de faptul dacă au avut contact sexual cu o lună înainte de naștere. S-a constatat că 11% dintre mamele fetușilor care au murit și 2,5% dintre mamele fetușilor care au supraviețuit au avut relații sexuale în perioada respectivă. S-a ajuns la concluzia că actul sexual în timpul lunii premergătoare nașterii a cauzat decesele fetale. Aceasta concluzie:

3 *Toate următoarele sunt criterii importante atunci când se face inferențe cauzale,* cu excepția:

a. May be incorrect because mothers who had intercourse during the month before childbirth may differ in other important characteristics from those who did not
b. May be incorrect because there is no comparison group
c. May be incorrect because prevalence rates are used where incidence rates are needed
d. May be incorrect because of failure to achieve a high level of statistical significance
e. Both *b* and *c*

a. Coerența cu cunoștințele existente
b. Relația doză-răspuns
c. Consistența asocierii în mai multe studii
d. Puterea asocierii
e. Valoare predictivă

Întrebările 4 şi 5 se bazează pe următoarele informaţii:

Factorii A, B sau C pot provoca fiecare o anumită boală, fără ceilalţi doi factori, dar numai atunci când este urmat de expunerea la factorul X. Expunerea la factorul X singur nu este urmată de boală, dar boala nu apare niciodată în absenţa expunerii la factorul X.

Factorul X este:

a. O cauză necesară şi suficientă
b. O cauză necesară, dar nu suficientă
c. O cauză suficientă, dar nu necesară
d. Neither necessary nor sufficient
e. None of the above

Un *factor A este:*

a. O cauză necesară şi suficientă
b. O cauză necesară, dar nu suficientă
c. O cauză suficientă, dar nu necesară
d. Neither necessary nor sufficient
e. None of the above

Chapter 15

Mai multe despre Inferența cauzală: părtinire, confuzie și interacțiune

Obiectivele de învățare

- Pentru a revizui unele posibile părtiniri în studiile epidemiologice, inclusiv prejudecățile de selecție și părtinirea informației.
- Pentru a defini confuzia și pentru a discuta posibile modalități de a face față confuziei în proiectarea și/sau analiza unui studiu observațional (nerandomizat).
- Să definească interacțiunea și să prezinte un cadru pentru a detecta dacă (și în ce măsură) doi factori interacționează pentru a influența riscul unei boli.

În acest capitol, extindem discuția despre cauzalitate care a început în Capitolul 14 . Acum ne concentrăm asupra a trei aspecte importante în realizarea inferențelor cauzale: (1) părtinire, (2) confuzie și (3) interacțiune. Aceste trei aspecte sunt importante pentru orice tip de proiect de studiu, deși dacă un studiu randomizat este realizat corect, părtinirea și confuzia vor fi reduse la minimum. Exemple ale fiecărei probleme sunt descrise în contextul unor proiecte de studii specifice, dar trebuie reținut că aceste aspecte pot afecta toate tipurile de proiecte de studii și nu se limitează la tipurile de studii care au fost selectate ca exemple în acest capitol.

Părtinire

Prejudecățile a fost abordată în multe dintre capitolele anterioare, deoarece este o considerație majoră în orice tip de proiect de studiu epidemiologic. Prin urmare, aici vor fi făcute doar câteva comentarii suplimentare.

Ce înțelegem prin *părtinire?* Parțializarea a fost definită ca „orice eroare sistematică în proiectarea, efectuarea sau analiza unui studiu care are ca rezultat o estimare eronată a efectului unei expuneri asupra riscului de îmbolnăvire”. [1]

PENTRU SELECȚIE

Ce tipuri de părtinire întâlnim în studiile epidemiologice? Prima este *prejudecata de selecție.* Dacă modul în care au fost selectați cazurile și controalele, sau indivizii expuși și neexpuși, este de așa natură încât se observă o asociere aparentă – chiar dacă, în realitate, expunerea și boala nu sunt asociate – asocierea aparentă este rezultatul prejudecăților de selecție.

Prejudecățile de selecție pot rezulta din lipsa de răspuns a potențialilor participanți la studiu. De exemplu, dacă studiem relația posibilă dintre o expunere și un rezultat al bolii și rata de răspuns a potențialilor subiecți este mai mare la persoanele cu boala care au fost expuse decât la persoanele cu boala care nu au fost expuse, s-ar putea observa o asociere aparentă chiar dacă în realitate nu există nicio asociere. Alternativ, asociația, chiar dacă reală, poate fi umflată prin participarea mai mare în rândul persoanelor cu boală care au fost expuse. Opusul poate duce, de asemenea, la părtinire (adică atunci când cei care sunt atât bolnavi, cât și expuși sunt mai puțin probabil să participe la studiu).

În general, oamenii care refuză să participe la un studiu diferă adesea de cei care participă în ceea ce privește mulți factori demografici, socioeconomici, culturali, stil de viață și stare de sănătate. [2] Un studiu care a încercat să caracterizeze persoanele care nu răspund a fost raportat de Ronmark et al. în 1999. [3] În cursul efectuării unui studiu de prevalență a astmului, bronșitei cronice și simptomelor respiratorii, ei au studiat caracteristicile persoanelor care nu răspund și motivele pentru care nu au răspuns. În acest studiu, 9.132 de persoane care locuiesc în Suedia au fost invitate să participe . Datele au fost obținute printr-un chestionar trimis prin poștă, iar rata de răspuns a fost de 85%. Un eșantion de persoane care nu au răspuns a fost contactat prin telefon și intervievat folosind același chestionar utilizat în studiul principal. Autorii au descoperit o proporție semnificativ mai mare de fumători

actuali şi muncitori manuali printre cei care nu au răspuns decât printre participanţii la studiu. În plus, ratele de prevalenţă ale respiraţiei şuierătoare, tuse cronică, producţie de spută, atacuri de dispnee, astm şi utilizarea medicamentelor pentru astm bronşic au fost semnificativ mai mari în rândul celor care nu au răspuns decât în rândul celor care au răspuns. Astfel, concluziile studiului au fost diminuate de pierderea participării celor care nu au răspuns, deoarece asociaţiile care au fost găsite la respondenţi au fost înclinate spre nul.

În majoritatea studiilor nu pot fi obţinute informaţii de la cei care nu au răspuns şi, prin urmare, non-răspunsul poate introduce o părtinire serioasă în studiu care poate fi dificil (sau poate imposibil) de evaluat. Prin urmare, este important să reduceţi la minimum non-răspunsul. De exemplu, Biobank din Marea Britanie a recrutat 500.000 de bărbaţi şi femei cu vârste cuprinse între 40 şi 69 de ani în decurs de 5 ani pentru a evalua factorii de risc pentru bolile majore ale vârstei mijlocii şi înaintate. [4] Deşi un număr foarte mare pentru un studiu de cohortă, doar 5% dintre adulţii abordaţi au fost de acord să participe la studiu. Măsura în care eşantionul recrutat reprezintă populaţia ţintă poate fi îngrijorătoare. Cu toate acestea, deoarece toţi cetăţenii Regatului Unit sunt incluşi în Serviciul Naţional de Sănătate, pot fi estimate comparaţii ale cohortei cu populaţia ţintă. În plus, orice persoană care nu răspunde ar trebui să fie caracterizată cât mai mult posibil prin utilizarea oricăror informaţii disponibile pentru a determina moduri în care diferă de respondenţi (vârsta estimată, sex, locaţie geografică etc.) şi pentru a evalua impactul probabil al non-răspunsului lor asupra rezultatelor studiului.

În studiile de cohortă, pierderile de participanţi în timpul urmăririi pot duce, de asemenea, la prejudecăţi de selecţie. Cu toate acestea, deoarece există informaţii de referinţă despre aceste pierderi în momentul înscrierii, este posibil să se compare cei care sunt pierduţi cu cei care nu sunt pierduţi prin observarea unui număr de factori socio-demografici şi de alţi factori. În Statele Unite şi în alte ţări, este, de asemenea, posibilă legarea informaţiilor despre nonrespondenţi la un registru naţional de decese, permiţând astfel o comparaţie a ratelor de mortalitate ale rezultatului studiat pentru respondenţi şi nonrespondenţi. Acest tip de legătură este deosebit de util atunci când rezultatul principal al studiului este mortalitatea [5-8] Este important să ţineţi cont de distincţia dintre *selectarea subiecţilor pentru un studiu* şi *prejudecăţile de selecţie.* Practic, fiecare studiu efectuat pe populaţii umane selectează subiecţii de studiu dintr-o populaţie (ţintă) mai mare. Natura acestei selecţii afectează potenţial *generalizarea* sau *validitatea externă* a studiului, dar nu afectează neapărat validitatea comparaţiilor făcute în cadrul studiului sau *validitatea internă a studiului.* Pe de altă parte, atunci când se comite o eroare sistematică în selectarea unuia sau mai multor grupuri de studiu care vor fi comparate, poate rezulta *o eroare de selecţie* . O astfel de părtinire poate avea ca rezultat cote de cote (OR) sau riscuri relative (RR) care ar putea să nu fie estimări corecte şi, în consecinţă, să conducă la inferenţe invalide cu privire la asocierile dintre expunere şi boală. Prejudecăţile de selecţie poate apărea, prin urmare, ca o eroare în selectarea unui grup sau a unor grupuri de studiu în cadrul studiului şi poate avea un impact major asupra validităţii interne a studiului şi a legitimităţii inferenţei cu privire la asocierea expunerii şi rezultatului. Selectarea populaţiei de studiu dintr-o populaţie ţintă mai mare nu trebuie confundată cu prejudecăţile de selecţie, care rezultă dintr-o eroare sistematică în selectarea subiecţilor din unul sau mai multe dintre grupurile de studiu, cum ar fi participanţii expuşi sau neexpuşi, sau cazurile sau martorii.

Un exemplu „clasic" interesant de prejudecată de selecţie a fost demonstrat în 1974 odată cu publicarea unor date care păreau să sugereze o relaţie între utilizarea rezerpinei (un agent antihipertensiv utilizat în mod obişnuit) şi riscul de cancer de sân. Trei articole care susţin o astfel de asociaţie au fost publicate în acelaşi număr al The *Lancet* în septembrie 1974. [9-11] Cele trei lucrări au raportat trei studii efectuate în Boston, Marea Britanie şi, respectiv, Helsinki

Să luăm în considerare unul dintre aceste articole, care exemplifiază problema părtinirii selecţiei. Heinonen şi colab. [11] a raportat un studiu caz-control cu perechi de potrivire efectuat la pacienţi operaţi la un spital din Helsinki. Femeile cu cancer de sân au fost comparate cu femeile fără cancer de sân în ceea ce priveşte utilizarea rezerpinei. Femeile cu cancer de sân nou diagnosticat au fost identificate dintr-un registru de externare a spitalului şi din înregistrările care înregistrau operaţiunile la spital. Acestea au servit drept „cazuri" şi fiecare a fost corelat în pereche, în funcţie de vârsta şi anul operaţiei sale, cu un control care era o femeie admisă pentru o intervenţie chirurgicală electivă pentru o afecţiune benignă. Un total de 438 de perechi caz-control au fost disponibile pentru analiză. După cum se vede în Tabelul 15.1 , au existat 45 de perechi în care cazul a folosit rezerpină şi martor nu şi 23 de perechi în care martor a folosit rezerpină şi cazul nu.

Raportul de cote a perechilor (OR) rezultat a fost 45/23 sau 1,96.

TABELUL 15.1 Rezultatele unei analize de perechi potrivite a unui studiu caz-control al utilizării rezerpinei și cancerului de sân

	Controale	
Cazuri de Cancer Mamar	*Reserpină folosită*	*Nu a folosit rezerpină*
Reserpină folosită	8	45
Nu a folosit Reserpină	23	362

Raportul de cote pentru perechi egale = $\frac{45}{23}$ = 1,96

Modificat din Heinonen OP, Shapiro S, Tuominen L, Turunen MI. Utilizarea rezerpinei în legătură cu cancerul de sân. *Lancet.* 1974;2:675-677.

O problemă a fost însă recunoscută în metoda utilizată pentru selectarea controalelor. La selectarea controalelor, autorii au exclus femeile care au suferit următoarele intervenţii chirurgicale: colecistectomie, tiroidectomie pentru tirotoxicoză , intervenţii chirurgicale pentru boală renală şi orice operaţie cardiacă, simpatectomie sau grefă vasculară. Aceştia au fost excluşi deoarece la momentul în care a fost efectuat studiul, rezerpina era unul dintre agenţii adesea utilizaţi în tratarea acestor afecţiuni. Autorii au fost îngrijoraţi de faptul că, dacă pacienţii cu aceste afecţiuni ar fi incluşi în acest studiu caz-control, prevalenţa utilizării rezerpinei la controale ar fi artificial ridicată, astfel încât, chiar dacă utilizarea rezerpinei ar fi crescută în cazurile de cancer de sân, creşterea ar putea să nu fie detectată.

Din păcate, încercând să abordeze această problemă, autorii au creat o problemă diferită, deoarece aceste excluderi nu au fost aplicate cazurilor. Prin excluderea pacienţilor cu aceste afecţiuni din controale, au creat un grup de control în care prevalenţa utilizării rezerpinei a fost artificial mai scăzută, deoarece a fost exclus un grup mare de potenţiali utilizatori de rezerpină. Astfel, chiar dacă în realitate utilizarea rezerpinei nu a fost crescută la femeile care au dezvoltat cancer de sân, acest studiu ar putea arăta o diferenţă în utilizarea rezerpinei între cazuri şi martori doar din cauza modului în care au fost selectaţi martorii.

Acest tip de părtinire de selecţie a fost numită părtinire de *excludere* . [12] Rezultă atunci când investigatorii aplică diferite criterii de eligibilitate („includere") cazurilor şi controalelor, în ceea ce priveşte condiţiile clinice din trecut care ar permite eligibilitatea în studiu şi care ar servi drept bază pentru excludere. Horwitz şi Feinstein [12] a încercat să reproducă studiul cu rezerpină la 257 de femei cu cancer de sân şi 257 martori, calculând RUP în două moduri: în primul rând, incluzând toate femeile şi, în al doilea rând, după excluderea din martori a femeilor cu antecedente de boli cardiovasculare. OR care include toate femeile a fost de 1,1, dar când au fost excluse femeile cu boli cardiovasculare, OR a crescut la 2,5. Aceste constatări susţin sugestia că relaţia aparentă dintre utilizarea rezerpinei şi cancerul de sân în studiul Helsinki a rezultat din prejudecăţile de selecţie din cauza diferitelor criterii de selectare a controalelor din studiu. Studiul care s-a ocupat de consumul de cafea şi cancerul pancreatic [13] a avut o problemă similară, aşa cum sa discutat în capitolul 7 .

Aplicarea aceloraşi criterii de eligibilitate la selecţia cazurilor şi a controalelor ar trebui, în mod ideal, să conducă la fenomenul inventat de Schlesselman ca *părtinire compensatorie* . [1] Un corolar al acestei noţiuni este că atunci când părtinirea în selectarea cazurilor şi a controalelor este de aceeaşi amploare, se obţine o părtinire compensatoare. Un exemplu ipotetic de părtinire compensatoare este un studiu caz-control în care atât cazurile, cât şi martorii sunt identificate printr-un program de screening. Persoanele care decid să se supună unei examinări de screening nu ştiu înainte de screening dacă vor fi cazuri sau controale şi, prin urmare, auto-selectarea pentru screening este independentă de rezultatul screening-ului. În cancerul de colon, de exemplu, persoanele care aleg să facă o colonoscopie au mai multe şanse să aibă antecedente familiale de cancer de colon şi să aibă antecedente de polipi de colon. Cu toate acestea, deoarece procesul de auto-selecţie este acelaşi pentru cei care ulterior au cancer de colon şi pentru cei care nu au cancer de colon, se obţine o părtinire compensatoare şi, în consecinţă, OR este imparţial. Cu alte cuvinte, aceşti factori de selecţie (antecedente familiale şi antecedente de polipi de colon) sunt în mod egal umflaţi (părtinaţi) atât în cazuri, cât şi în martori şi, astfel, atunci când se calculează OR, „factorul de inflaţie (prejudecata)" se anulează. Dacă persoanele cu antecedente familiale

de cancer de colon au şanse de două ori mai mari de a fi incluse în studiu, atunci:

$$\text{Odds Ratio} = \frac{\text{Şanse de expunere în cazurile X 2.0}}{\text{Şanse de expunere în } \textbf{controale} \text{ X 2,0}}$$

$$\frac{\text{Şanse de expunere în cazuri}}{\text{Şansele de expunere } \textbf{în} \text{ controale}}$$

$$= \text{Raportul de cote adevărate}$$

Acest fenomen explică de ce măsura asocierii poate fi nepărtinitoare chiar dacă fiecare frecvenţă de expunere este părtinitoare.

PENTRU INFORMAŢIUNEA

Prejudecăţile informaţionale pot apărea atunci când mijloacele de obţinere a informaţiilor despre subiecţii din studiu sunt viciate, astfel încât unele dintre informaţiile adunate cu privire la expuneri şi/sau rezultatele bolii sunt incorecte.

Având în vedere inexactităţile în metodele de achiziţie a datelor, uneori putem clasifica greşit subiecţii şi, prin urmare, introducem o părtinire de clasificare greşită. De exemplu, într-un studiu caz-control, unele persoane care au boala (cazuri) pot fi clasificate greşit ca martori, fără să ştie, iar unele fără boală (martori) pot fi clasificate greşit ca cazuri. Acest lucru poate rezulta, de exemplu, din sensibilitatea şi specificitatea limitate a testelor de diagnostic implicate sau din inadecvarea informaţiilor derivate din înregistrările medicale sau de altă natură. O altă posibilitate este că putem clasifica greşit starea de expunere a unei persoane: putem crede că persoana a fost expusă atunci când persoana nu a fost expusă sau putem crede că persoana nu a fost expusă atunci când, de fapt, expunerea a avut loc. Dacă datele privind expunerea se bazează pe interviuri, de exemplu, subiecţii pot fie să nu fie conştienţi de expunerea lor, fie să creadă în mod eronat că nu a avut loc. De asemenea, este posibil ca participanţii la cercetare să reţină informaţii dacă cred că ar putea fi jenant. Dacă determinarea expunerii se bazează pe înregistrări vechi, datele pot fi pierdute, incomplete sau inexacte.

Clasificarea greşită poate apărea în două forme: diferenţială şi nediferenţială. În *clasificarea greşită diferenţială,* rata de clasificare greşită diferă în diferite grupuri de studiu. De exemplu, clasificarea greşită a expunerii poate apărea astfel încât cazurile neexpuse sunt clasificate greşit ca fiind expuse mai des decât controalele neexpuse sunt clasificate greşit ca fiind expuse. Acest lucru a fost văzut în exemplul ipotetic al prejudecăţii de reamintire (raporturile materne despre infecţie în timpul sarcinii şi bebeluşii născuţi cu malformaţii congenitale) prezentat în discuţia studiilor caz-control (vezi Capitolul 7). Femeile care au avut un copil cu o malformaţie au avut tendinţa să-şi amintească (sau să raporteze) mai multe infecţii uşoare care au apărut în timpul sarcinii decât mamele cu sugari fără malformaţii. Este probabil mai puţin probabil ca controalele să-şi amintească o infecţie uşoară în timpul sarcinii. Astfel, a existat o tendinţă de clasificare greşită diferenţială în ceea ce priveşte infecţia prenatală, prin aceea că mai multe cazuri neexpuse au fost clasificate greşit ca expuse decât martorii neexpuse. Rezultatul a fost o asociere aparentă a malformaţiilor cu infecţiile, chiar dacă nu exista. Deci, o prejudecată diferenţială de clasificare greşită poate duce fie la o asociere aparentă chiar dacă nu există cu adevărat, fie la o aparentă lipsă de asociere atunci când există de fapt.

În schimb, *clasificarea greşită nediferenţială* rezultă din gradul de inexactitate care caracterizează modul în care informaţiile sunt obţinute de la orice grup de studiu - fie sau ambele cazuri şi martori sau persoane expuse şi neexpuse. O astfel de clasificare greşită nu este legată de starea de expunere sau de starea cazului sau a controlului; este doar o problemă inerentă *metodelor de colectare a datelor.* Efectul obişnuit al clasificării greşite nediferenţiale este că riscul relativ (RR) sau OR tinde să fie diluat şi este deplasat către 1,0. Cu alte cuvinte, este mai puţin probabil să detectăm o asociere, chiar dacă una chiar există.

Acest lucru poate fi văzut intuitiv. Să presupunem că, în realitate, există o asociere puternică între o expunere şi o boală, adică persoanele fără boală au mult mai puţină expunere decât persoanele cu boală. Din nefericire, din greşeală, am inclus unele persoane bolnave în grupul nostru de control (fals negativi) şi unele persoane neboli în grupul nostru de cazuri (fals pozitivi). Cu alte cuvinte, am clasificat greşit unii dintre subiecţi în ceea ce priveşte diagnosticul. În această situaţie, controalele noastre nu vor avea o rată de expunere atât de scăzută, deoarece unele persoane bolnave au fost incluse în mod eronat în acest grup, iar cazurile noastre nu vor avea o rată atât de mare de expunere, deoarece unele persoane care nu sunt bolnave au fost incluse în mod eronat în grupul de cazuri. Ca rezultat, se va găsi o diferenţă mai mică de expunere între cazurile noastre şi controalele noastre decât există de fapt între persoanele bolnave şi cele care nu sunt bolnave.

CASETA 15.1 CATEVA TIPURI ȘI SURSE DE INFORMAȚII PARTICULARE

Prejudecăți în retragerea înregistrărilor
Prejudecăți în interviuri
Prejudecățile din interviurile surogat Prejudecățile de supraveghere
Amintiți părtinirea
Prejudecăți de raportare

Unele dintre tipurile şi sursele de părtinire a informaţiilor din studiile epidemiologice sunt prezentate în Caseta 15.1 .

Prejudecăţile pot fi introduse în modul în care informaţiile sunt extrase din înregistrări medicale, de angajare sau de altă natură, sau din modul în care intervievatorii pun întrebări. Prejudecăţile pot rezulta şi din *interviurile surogat*. Ce înseamnă acest lucru? Să presupunem că efectuăm un studiu caz-control al cancerului pancreatic. Letalitatea de caz din această boală este foarte mare, iar timpul de supravieţuire este destul de scurt (supravieţuirea mediană tratată este sub 1 an). Când ne pregătim să intervievăm cazuri, constatăm că mulţi dintre ei au murit şi că mulţi dintre cei care au supravieţuit sunt prea bolnavi pentru a fi intervievaţi. Apoi, putem aborda un membru al familiei pentru a obţine informaţii despre istoricul de angajare al cazului, dieta şi alte expuneri şi caracteristici. Persoana intervievată este cel mai adesea un soţ sau un copil. Apar mai multe probleme în obţinerea de informaţii de la astfel de surogate. În primul rând, este posibil să nu aibă informaţii exacte despre istoricul cazului. Un soţ poate să nu ştie cu exactitate dacă este deloc expunerile legate de muncă ale cazului. Copiii ştiu adesea chiar mai puţin decât soţii. În al doilea rând, există dovezi că atunci când o soţie raportează despre munca şi stilul de viaţă al soţului ei după ce acesta moare, ea tinde să-i ridice nivelul ocupaţional şi stilul de viaţă. Ea îi poate atribui o categorie de ocupaţie mai înaltă decât cea în care a fost angajat de fapt. De asemenea, ea îl poate converti postum într-un nebăutor sau nefumător, sau ambele.

Dacă o populaţie este monitorizată într-o perioadă de timp, determinarea bolii poate fi mai bună în populaţia monitorizată decât în populaţia generală şi poate introduce o *părtinire de supraveghere,* ceea ce duce la o estimare eronată a RR sau OR. De exemplu, în urmă cu câţiva ani, un mare interes a fost centrat pe posibila relaţie dintre utilizarea contraceptivelor orale cu tromboflebita . S-a sugerat că medicii au monitorizat pacienţii cărora li s-au prescris contraceptive orale mult mai îndeaproape decât au monitorizat ceilalţi pacienţi. Ca urmare, ei au fost mai predispuşi să identifice cazurile de tromboflebită care s-au dezvoltat la acei pacienţi care luau contraceptive orale (şi care, prin urmare, erau monitorizaţi mai îndeaproape) decât printre alţi pacienţi fără contraceptive orale prescrise şi care, prin urmare, nu erau la fel de bine monitorizaţi. Ca rezultat, doar printr-o mai bună constatare a tromboflebitei la femeile care primesc contraceptive orale, poate fi observată o asociere aparentă a tromboflebitei cu utilizarea contraceptivelor orale, chiar dacă nu există o asociere adevărată.

În În capitolul 7 , am discutat *prejudecăţile de reamintire* în studiile caz-control. Această părtinire funcţionează pentru a îmbunătăţi rememorarea cazurilor în comparaţie cu martorii. Astfel, o anumită informaţie , cum ar fi o expunere potenţial relevantă, poate fi reamintită de un caz, dar uitată de un control (aşa cum am văzut în reamintirea infecţiilor în rândul femeilor care au avut un copil cu o malformaţie congenitală). Un tip de părtinire înrudit este *părtinirea de raportare,* în care un subiect poate fi reticent să raporteze o expunere de care este conştient din cauza atitudinilor, credinţelor şi percepţiilor. Aceasta este de obicei o problemă în studiile HIV/SIDA, unde factorii de risc includ practicile sexuale şi consumul de substanţe, care pot fi supuse unor părtiniri semnificative de raportare. Abordările metodologice pentru a depăşi această părtinire au fost dezvoltate pentru a evita participanţii să încerce „să arate bine". Auto-interviul audio asistat de computer (ACASI) a fost dezvoltat pentru a permite participanţilor la studiu să răspundă la întrebări sensibile la un computer, mai degrabă decât să li se pună verbal întrebările de către un intervievator, cu unele rezultate importante. [14,15] Dacă o astfel de subraportare este mai frecventă fie în rândul cazurilor, fie în rândul controalelor, poate rezulta o părtinire. Un exemplu este prezentat mai jos.

Termenul *de părtinire a dorinţei* a fost inventat de Wynder şi colegii de muncă [16] pentru a desemna prejudecăţile introduse de subiecţii care au dezvoltat o boală şi care, încercând să răspundă la întrebarea „De ce eu?", caută să arate, adesea fără intenţie, că boala nu este vina lor. Astfel, ei pot nega anumite expuneri legate de stilul de viaţă (cum ar fi fumatul sau băutura); dacă au în vedere litigii, ei pot accentua exagerat expunerile legate de locul de muncă. Prejudecata de dorinţă poate fi considerată un tip de părtinire de raportare.

Un punct de reţinut este că *părtinirea este rezultatul unei*

erori în proiectarea sau efectuarea unui studiu. Prin urmare, ar trebui depuse eforturi pentru a reduce sau elimina părtinirea sau, cel

puțin, pentru a o recunoaște și a lua în considerare atunci când se interpretează concluziile unui studiu. Cu toate acestea, datele necesare pentru a documenta și evalua tipul și amploarea părtinirii pot să nu fie întotdeauna disponibile.

Să luăm în considerare un exemplu. Relația dintre avortul indus și riscul de cancer de sân a fost un subiect de interes considerabil în ultimii ani. Deși, în general, nu a fost raportată nicio asociere între *avortul spontan* și riscul de cancer de sân, datele au fost amestecate în ceea ce privește posibila relație dintre avortul *indus* și cancerul de sân. S-a sugerat că părtinirea de raportare ar fi putut juca un rol în acele studii caz-control care au raportat o asociere pozitivă: controalele sănătoase ar fi putut fi mai reticente decât femeile cu cancer de sân să raporteze că au avut un avort indus.

Un studiu privind avortul indus și riscul de cancer de sân a oferit investigatorilor ocazia de a evalua amploarea și rolul posibil al unei astfel de părtiniri de raportare, care este un tip de părtinire a informațiilor. Rookus și van Leeuwen [17] a raportat un studiu caz-control în Țările de Jos în care un RR ajustat estimat global a fost de 1,9 pentru avortul indus și cancerul de sân la femeile paroase. (Nu a fost găsită nicio asociere la femeile nulipare.) Apoi au comparat constatările în două regiuni ale țării - regiunea de sud-est, care are o populație romano-catolică mai mare, mai conservatoare, și regiunea de vest, inclusiv barajul Amsterdam, care are atitudini mai liberale față de avort. Această diferență de atitudini se reflectă în faptul că ratele avorturilor induse în sud-est au fost întotdeauna mai mici decât în vest. După cum se vede în Masă 15.2 , autorii au constatat că asocierea dintre avortul indus și cancerul de sân este mult mai puternică în sud-estul conservator (RR ajustat estimat = 14,6) decât în vestul mai liberal (RR ajustat estimat = 1,3), sugerând că constatarea generală a unei asocieri a cancerului de sân și a avortului indus în acest studiu a fost subportată prin controlul avortului în mare măsură în acest studiu. sud-est. În plus, deoarece acest studiu a făcut parte dintr-un studiu de caz-control bazat pe populație privind utilizarea contraceptivelor orale și riscul de cancer de sân, a fost posibil să se caute sprijin pentru posibilitatea unei astfel de părtiniri de subraportare ca o explicație pentru diferențele regionale. În analiza utilizării raportate a contraceptivelor orale, când răspunsurile femeilor au fost comparate cu prescripțiile medicului lor, controalele

TABELUL 15.2 Riscuri relative [a] I(RR) și intervale de încredere (CI) de 95% ale dezvoltării cancerului de sân la vârste cuprinse între 20 și 45 de ani în raport cu avorturile induse anterioare raportate de femeile paroase în toate regiunile și în regiunile de vest și de sud-est ale Țărilor de Jos

	RR neajustat	RR ajustat [b]	95% CI
Toate regiunile	1.8	1.9	1.1-3.2
Regiunea de Vest	1.2	1.3	0,7-2,6
sud-estic regiune	12.3	14.6	1,8-120

[a] Riscuri relative estimate folosind metode de regresie logistică condiționată pentru perechile potrivite.

[b] Ajustat pentru avort spontan sau indus, vârsta la prima sarcină la termen, numărul de sarcini la termen, săptămâni de alăptare, antecedente familiale de cancer de sân și utilizarea contraceptivelor injectabile.

Modificat din Rookus MA, van Leeuwen FE. Avortul indus și riscul de cancer de sân: părtinire de raportare (rechemare) într-un studiu caz-control olandez. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1759-1764.

în regiunea de sud-est s-a constatat că durata utilizării contraceptivelor orale este sub raportată cu mai mult de 6 luni decât martorii din regiunea de vest.

Chiar și locația interviului poate influența veridicitatea informațiilor furnizate de subiecții studiului. D'Avanzo și colegii ei au descoperit proporții diferite ale consumului raportat de alcool atunci când au intervievat pacienții în spital și apoi din nou acasă: atunci când au fost intervievați în spital, 62% au susținut că sunt băutori, dar 72% au declarat că sunt băutori la interviurile ulterioare acasă. [18]

Derutant

O problemă pusă în multe studii epidemiologice este că observăm o asociere adevărată și suntem tentați să sugerăm o inferență cauzală atunci când, de fapt, relația poate să nu fie cauzală. Aceasta ne aduce la subiectul *confuziei* , una dintre cele mai importante probleme din studiile epidemiologice observaționale.

Ce înţelegem prin *confuzie?* Într-un studiu privind dacă expunerea A este o cauză a bolii B, spunem că un al treilea factor, factorul X, este un factor de confuzie *dacă următoarele sunt adevărate:*

1. Factorul X este un factor de risc cunoscut pentru boala B.
2. Factorul X este asociat cu expunerea A, dar nu este un rezultat al expunerii A.

Amintiţi-vă exemplul în care am discutat Capitolul 7 a relaţiei dintre cafea şi cancerul pancreasului. Fumatul a fost un factor de confuzie, pentru că, deşi eram interesaţi de o posibilă relaţie între consumul de cafea (expunerea A) şi cancerul pancreatic (boala B), următoarele sunt adevărate pentru fumat (factor X):

1. Fumatul este un factor de risc cunoscut pentru cancerul pancreatic.
2. Fumatul este asociat cu consumul de cafea, dar nu este rezultatul consumului de cafea.

Astfel, dacă se observă o asociere între consumul de cafea şi cancerul pancreasului, poate fi (1) că cafeaua cauzează de fapt cancer la pancreas sau (2) asocierea observată între consumul de cafea şi cancerul pancreasului poate fi rezultatul confuziei prin fumatul de ţigară (adică, observăm asocierea consumului de cafea şi cancerul pancreatic deoarece fumatul este factorul de risc pentru cancerul de ţigară şi ţigară). este asociat cu consumul de cafea Fig. 15.1).

Când observăm o asociere, ne întrebăm dacă este cauzală (vezi Fig. 15.1A) sau dacă este un rezultat al confuziei cu un al treilea factor care este atât un factor de risc pentru boală, cât şi este asociat cu expunerea presupusă în cauză (vezi Fig. 15.1B).

Să ne uităm la un exemplu ipotetic: Tabelul 15.3 prezintă date dintr-un studiu caz-control de neegalat al unei expuneri şi al unei boli, în care au fost studiate 100 de cazuri şi 100 de controale.

Calculăm un OR nepotrivit de 1,95. Se pune întrebarea: este această asociere a expunerii cu boala una cauzală sau ar fi putut rezulta din diferenţe în distribuţiile de vârstă ale cazurilor şi martorilor? Cu alte cuvinte, relaţia observată este confundată de vârstă? Prima întrebare care trebuie pusă în abordarea acestei probleme este dacă vârsta este legată de a fi un caz sau un control. La această întrebare se răspunde prin analiza din Tabelul 15.4 .

Vedem că 80% dintre controale au vârsta mai mică de 40 de ani, comparativ cu doar 50% dintre cazuri. Astfel, vârsta mai înaintată este asociată cu a fi un caz (a avea boala), iar vârsta mai mică este asociată cu a fi un control (a nu avea boala).

Următoarea întrebare este dacă vârsta este legată de starea de expunere.

Tabelul 15.5 analizează relaţia dintre vârstă şi expunere pentru toţi cei 200 de subiecţi studiaţi, indiferent de acestea

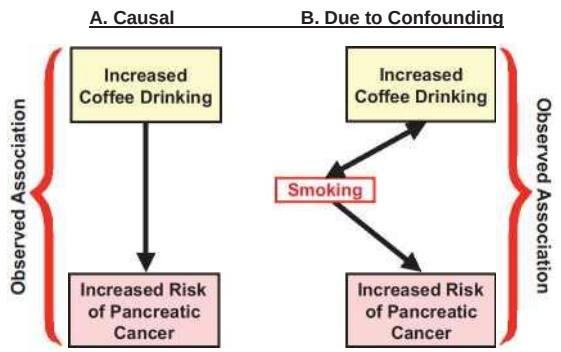


Fig. 15.1 The association between increased coffee drinking and increased risk of pancreatic cancer.

TABLE 15.3 Hypothetical Example of Confounding in an Unmatched Case-Control Study: I. Numbers of Exposed and Nonexposed Cases and Controls

Exposed	Cases	Controls
Yes	30	18
No	70	82
Total	100	100

$$\text{Odds ratio} = \frac{30 \times 82}{70 \times 18} = 1.95$$

TABLE 15.4 Hypothetical Example of Confounding in an Unmatched Case-Control Study: II. Distribution of Cases and Controls by Age

Age (yr)	Cases	Controls
<40	50	80
≥40	50	20
Total	100	100

TABLE 15.5 Hypothetical Example of Confounding in an Unmatched Case-Control Study: III. Relationship of Exposure to Age

Age (yr)	Total	Exposed	No Exposed	%
<40	130	13	117	10
>40	70	35	35	50

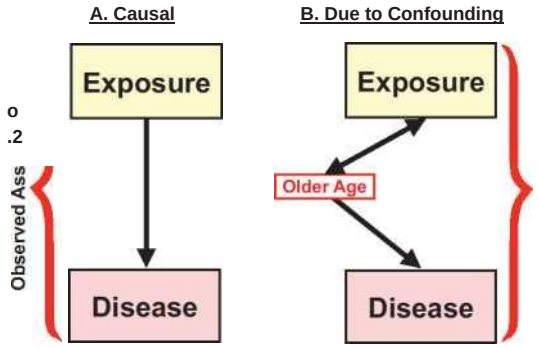


Fig. 15.2 Schematic representation of the issue of potential confounding.

TABLE 15.6 Hypothetical Example of Confounding in an Unmatched Case-Control Study: IV. Calculations of Odds Ratios After Stratifying by Age

Age (yr)	Exposed	Cases	Controls	Odds Ratio
<40	Yes	5	8	5 x 72 / 360
	No	45	72	---------= ---- = 1.0
	Totals	**50**	**80**	
>40	Yes	25	10	25 x 10 / 250
	No	25	10	—— = -----= 1.0
	Totals	**50**	**20**	25 x 10 / 250

BOX 15.2 APPROACHES TO HANDLING CONFOUNDING

In designing and carrying out the study:
1. Individual matching
2. Group matching

In the analysis of data:
1. Stratification

starea caz-control. Vedem că 130 de persoane aveau mai puțin de 40 de ani (cei 50 + 80 din rândul de sus al tabelului 15,4), iar dintre aceștia, 13 (10%) au fost expuși. Dintre cei 70 de subiecți care aveau mai mult de 40 de ani, 35 (50%) au fost expuși. Astfel, vârsta este în mod clar legată de expunere. Deci, în acest moment, știm că vârsta este legată de a fi un caz (cazurile au fost mai vechi decât martorii); știm, de asemenea, că a fi expus este legat de vârsta înaintată.

După cum se arată în Fig. 15.2 , întrebarea este: Este asocierea dintre expunere și boală cauzală (vezi Fig. 15.2A), sau am putea observa o asociere a expunerii cu boala doar pentru că există o diferență de vârstă între cazuri și martori, iar vârsta mai înaintată este, de asemenea, legată de expunerea (vezi Fig. 15.2B)? Cu alte cuvinte, expunerea cauzează boala sau este asocierea observată între expunere și boală un rezultat al confuziei cu un al treilea factor (în acest caz, vârsta)?

Cum putem clarifica această problemă? O abordare este prezentată în Tabelul 15.6 . Putem efectua o analiză stratificată cu subiecți din două grupe de vârstă: sub 40 de ani și peste 40 de ani. În cadrul fiecărui strat este creat un tabel 2 **X** 2 și se calculează un OR pentru fiecare. Când calculăm OR separat pentru subiecții mai tineri și cei mai în vârstă, constatăm că OR este 1,0 în fiecare strat. Astfel, singurul motiv pentru care am avut inițial un OR de 1,95 în Tabelul 15.3 a fost pentru că a existat o diferență în distribuțiile de vârstă între cazuri și martori. Prin urmare, în acest exemplu, vârsta este un factor de confuzie.

Cum putem aborda problema confuziei? După cum se vede în Caseta 15.2 , problema confuziei poate fi abordată fie în proiectarea și realizarea unui studiu, fie în analiza datelor. În *proiectarea și realizarea unui studiu caz-control,* putem potrivi cazurile cu controalele, așa cum s-a discutat în Capitolul 7 (prin potrivire de grup sau potrivire individuală), pentru factorul pe care îl bănuim că ar putea fi un posibil factor de confuzie. În acest exemplu, am putea potrivi în funcție de vârstă pentru a elimina orice diferență de vârstă dintre cazuri și controale. Dacă, după potrivirea în acest fel, observăm apoi o asociere între expunere și boală, am ști că nu am putea atribui asocierea observată diferențelor de vârstă la cazuri și martori.

Alternativ, putem trata problema confundării în *analiza datelor* într-unul din două moduri: stratificare sau ajustare. Să discutăm pe scurt despre stratificarea , care tocmai a fost demonstrată în exemplul ipotetic

(vezi Tabelul 15.6). Să spunem că suntem interesaţi de relaţia dintre fumat şi cancerul pulmonar. Dorim să ştim dacă riscurile mai mari observate de cancer pulmonar la fumători ar putea fi rezultatul confuziei prin poluarea aerului şi/sau urbanizare. Poate că observăm o relaţie între fumat şi cancer pulmonar nu pentru că fumatul cauzează cancer pulmonar, ci pentru că poluarea aerului provoacă cancer pulmonar şi fumatul este mai frecvent în zonele poluate (cum ar fi zonele urbane). Poate că fumatul este mai frecvent în oraşe decât în zonele rurale.

Cum putem aborda această întrebare? O abordare ar fi stratificarea datelor în funcţie de gradul de urbanizare – rural, oraş sau oraş major. Apoi am putea calcula ratele cancerului pulmonar la fumători şi nefumători din fiecare strat de urbanizare (Tabelul 15.7).

Dacă relaţia dintre cancerul pulmonar şi fumatul se datorează fumatului şi nu efectului confuz al poluării şi/sau al urbanizării, atunci *în fiecare strat de urbanizare* incidenţa cancerului pulmonar ar trebui să fie mai mare la fumători decât la nefumători. Ar fi atunci clar că asocierea observată dintre fumat şi cancerul pulmonar nu s-ar putea datora gradului de urbanizare.

S-ar putea să preferăm nu doar să dihotomizăm grupurile de fumători în fumători şi nefumători, ci şi să includem în analiză numărul de ţigări fumate pe zi (care desigur este supus unor erori, fiind estimat de participanţii la studiu).

În Tabelul 15.8 , am extins fumatul pe categorii de cantităţi de subiecţi care au spus că au fumat pe zi. Din nou, putem calcula incidenţa în fiecare celulă a tabelului. Dacă asocierea observată dintre fumatul de ţigară şi cancerul pulmonar nu se datorează confuziei prin urbanizare sau poluare sau ambele, ne-am aştepta să vedem un model doză-răspuns *în fiecare strat de urbanizare.*

Fig. 15.3 arată ratele reale de mortalitate prin cancer pulmonar ajustate în funcţie de vârstă la 100.000 de ani-persoană, în funcţie de mediul urban-rural.

TABLE 15.7 An Example of Stratification: Lung Cancer Rates by Smoking Status and Degree of Urbanization

Degree of Urbanization	CANCER RATES	
	Nonsmokers	Smokers
None		
Slight		
Town		
City		
Totals		

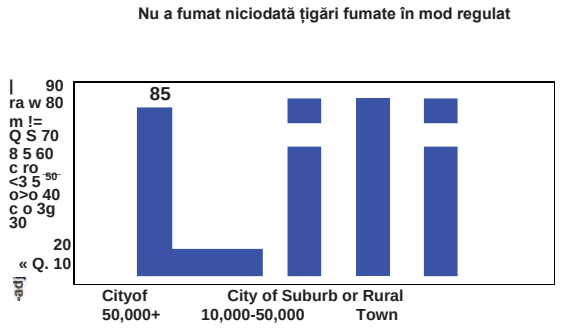


Fig. 15.3 Rate de deces prin cancer pulmonar ajustate în funcţie de vârstă la 100.000 de ani-persoană în funcţie de clasificarea urban-rural şi de categoria de fumat. (Modificat din Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates: report on 44 months of follow-up of 187,783 men: II. death rates by cause. *JAMA.* 1958;166:1294— 1308. Copyright 1958, American Medical Association.)

TABLE 15.8 An Example of Further Stratification: Lung Cancer Rates by Smoking Level and Degree of Urbanization

Degree of Urbanization	CANCER RATES			
	Nonsmokers	SMOKERS		
		<1 Pack/Day	1 Pack/Day	>1 Packs/Day
None				
Slight				
Town				
City				
Totals				

clasificare şi fumat în fiecare categorie de epidemiologie şi mortalitate pulmonară. de urbanizare, ratele de mortalitate prin cancer pulmonar la fumători sunt indicate prin bare albastre, iar ratele de mortalitate ale nefumătorilor sunt indicate prin bare de culoare verde deschis. Vedem că în fiecare nivel (sau strat) de urbanizare, mortalitatea prin cancer pulmonar este mai mare la fumători decât la nefumători. Prin urmare, asocierea observată dintre fumat şi cancerul pulmonar nu poate fi atribuită nivelului de urbanizare. Examinând fiecare strat separat , menţinem, de fapt, urbanizarea constantă şi încă găsim o mortalitate mult mai mare prin cancer pulmonar la fumători decât la nefumători.

În acelaşi timp, este interesant să examinăm datele pentru nefumători (indicate de barele verzi). Dacă trasăm o linie care leagă vârfurile acestor bare, vedem că cu cât nivelul de urbanizare este mai ridicat, cu atât este mai mare incidenţa cancerului pulmonar la nefumători (Fig. 15.4). Astfel, există o relaţie doză-răspuns între cancerul pulmonar şi urbanizarea la nefumători. Cu toate acestea, după cum am văzut, această relaţie nu poate explica asocierea cancerului pulmonar cu fumatul, deoarece această din urmă relaţie se menţine în cadrul fiecărui nivel de urbanizare.

Fig. 15.5 prezintă relaţia dintre fumat, băutură şi cancerul esofagului. Sunt prezentate patru straturi (nivele) ale cantităţii de fumat. În cadrul fiecărui strat de fumat, riscul de cancer esofagian este reprezentat în raport cu cantitatea de alcool consumată.

Ce observăm? Cu cât o persoană raportează mai mult că fumează, cu atât este mai mare nivelul de cancer esofagian. Cu toate acestea, în cadrul fiecărui strat de fumat, există o relaţie doză-răspuns a cancerului esofagian şi cantitatea de alcool consumată. Prin urmare, nu putem atribui fumatului efectele consumului de alcool asupra cancerului esofagian. Atât fumatul, cât şi alcoolul au efecte separate asupra riscului de cancer esofagian.

Este important de remarcat faptul că în această prezentare a datelor, nu putem compara fumătorii cu nefumătorii sau băutorii cu nebăutorii, deoarece autorii au reunit grupul care fumează 0 până la 9 g de tutun pe zi şi, de asemenea, au reunit nebutorii cu băutori minimi. Astfel, nu avem tarife pentru persoanele care nu sunt cu adevărat *expuse* la alcool sau tutun. Ar fi fost de preferat să se fi păstrat datele pentru persoanele neexpuse separate, astfel încât RR-urile să fi putut fi calculate pe baza ratelor la persoanele neexpuse. Amestecarea persoanelor care nu beau cu băutori uşori şi a nefumătorilor cu fumători uşori face dificilă analiza corectă a datelor.

Două puncte finale despre confuzie: În primul rând, când identificăm un agent de confuzie, în general îl considerăm o problemă şi dorim să găsim modalităţi de a aborda problema confuziei . Cu toate acestea, uneori găsirea unei relaţii confuze poate fi, de asemenea, iluminatoare. Chiar dacă o asociere aparentă între expunerea A (factorul care ne interesează în primul rând) şi boala B se datorează de fapt unui al treilea factor de confuzie X, astfel încât

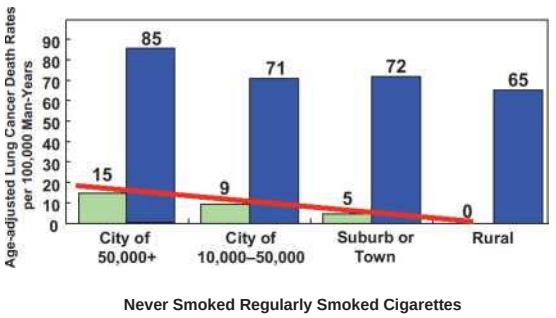


Fig. 15.4 Relationship of degree of urbanization to lung cancer death rates in nonsmokers. The *sloping line* connects the age-adjusted lung cancer death rates per 100,000 person-years by urban-rural classification in nonsmokers. (Modified from Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates: report on 44 months of follow-up of 187,783 men: II. death rates by cause. *JAMA.* 1958;166:1294-1308. Copyright 1958, American Medical Association.)

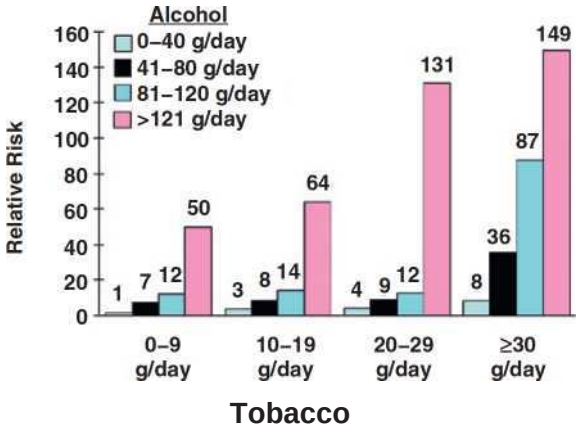


Fig. 15.5 Relative risk of developing cancer of the esophagus in relation to smoking and drinking habits. (Modified from Tuyns AJ, Pequignot G, Jensen OM. Esophageal cancer in Ille-et-Vilaine in relation to levels of alcohol and tobacco consumption: risks are multiplying. *Bull Cancer.* 1977;64:45-60.)

expunerea A nu este legată cauzal de boala B, screening-ul pentru expunerea A poate fi totuşi util, deoarece ne permite să identificăm persoanele care prezintă un risc crescut de boală şi să le direcţionăm intervenţii preventive şi terapeutice adecvate. Astfel, o relaţie confuză poate fi totuşi un ghid util în screeningul populaţiilor chiar şi atunci când nu identificăm agentul etiologic specific implicat.

În al doilea rând, confuzia nu este o eroare în studiu, ci mai degrabă este un fenomen adevărat care este identificat într-un studiu şi trebuie înţeles. Parţializarea este rezultatul unei erori în modul în care a fost efectuat studiul, dar confuzia este o constatare validă care descrie natura relaţiei dintre mai mulţi factori şi riscul de boală. Cu toate acestea, *eşecul de a lua în considerare elementele de confuzie în interpretarea rezultatelor unui studiu* este într-adevăr o eroare în desfăşurarea studiului şi poate influenţa concluziile studiului.

Interacţiune

Până în acest punct, discuţia noastră a presupus în general prezenţa unei singure expuneri (factor de risc) în etiologia unei boli. Deşi această abordare este utilă în scopuri de discuţie, în viaţa reală, rareori ne ocupăm de cauze unice. În exemplele anterioare ale relaţiei dintre cancerul pulmonar şi fumatul şi urbanizarea şi relaţia dintre cancerul esofagian şi alcoolul şi fumatul, am văzut deja mai mult de un factor implicat în etiologia bolii. În această secţiune, punem întrebarea: Cum interacţionează factorii multipli în cauzarea unei boli?

Ce înţelegem prin *interacţiune?* MacMahon [19] a definit interacţiunea după cum urmează: „Când rata de incidenţă a bolii în prezenţa a doi sau mai mulţi factori de risc diferă de rata de incidenţă estimată a rezulta din efectele lor individuale." Efectul poate fi mai mare decât ne-am aştepta (interacţiune pozitivă, sinergism) sau mai mic decât ne-am aştepta (interacţiune negativă, antagonism). Problema este de a determina ce ne-am *aştepta* să rezulte din efectele individuale ale expunerilor.

Fig. 15.6 prezintă un algoritm pentru explorarea posibilităţii de interacţiune.

Examinând datele noastre, prima întrebare este dacă a fost observată o asociere între o expunere şi o boală. Dacă da, se datorează confuziei? Dacă noi

1. **Există o asociaţie?**
2. **Dacă da, se datorează confuziei?**
3. **Există o asociere la fel de puternică în straturile formate pe baza unei a treia variabile?**

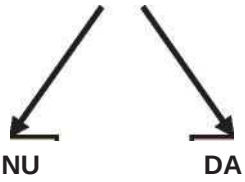


Fig. 15.6 Întrebări de adresat cu privire la natura relaţiei dintre expunere

Interaction Present	Interaction Not Present

şi rezultat.

TABELUL 15.9 Ratele de incidenţă pentru grupurile expuse la niciun factor de risc sau la unul sau doi factori de risc (date ipotetice)

		Factorul A	
		-	+
Factorul B	-	3.0	9,0
	+	15.0	

nu se datorează confuziei – adică asocierea este cauzală – atunci ne întrebăm dacă asocierea este la fel de puternică în fiecare dintre straturile care se formează pe baza unei a treia variabile. De exemplu, este asocierea fumatului cu cancerul pulmonar la fel de puternică în straturile formate pe baza gradului de urbanizare? Dacă asocierea este la fel de puternică în toate straturile, nu există interacţiune. Dar dacă asocierea este de puncte forte diferite în diferite straturi formate pe baza vârstei, de exemplu (dacă asocierea este mai puternică la persoanele în vârstă decât la persoanele mai tinere), s-a observat o interacţiune între vârstă şi expunere în producerea bolii. Dacă nu ar exista o interacţiune, ne-am aştepta ca asocierea să fie de aceeaşi putere în fiecare strat.

Să ne uităm mai atent la interacţiune. Tabelul 15.9 arată incidenţa la persoanele expuse la unul dintre cei doi factori de risc (A sau B), la ambii factori sau la niciunul dintre factori, într-un exemplu ipotetic.

La persoanele cu nicio expunere, incidența este de 3,0. La persoanele expuse doar la factorul A și nu la factorul B, incidența este de 9,0. La persoanele expuse doar la factorul B și nu la factorul A, incidența este de 15,0. Acestea sunt efectele individuale ale fiecărui factor luat în considerare separat.

La ce ne-am aștepta ca incidența să fie la persoanele care sunt expuse la ambii factori A și B (celula din dreapta jos din Tabelul 15.9) dacă acele persoane ar experimenta riscul rezultat din contribuțiile independente ale ambilor factori? Răspunsul depinde de tipul de model pe care îl propunem. Să presupunem că atunci când există două expuneri, efectul unei expuneri se *adaugă* efectului celei de-a doua expuneri, adică modelul este *aditiv*. Atunci, ce ne-am aștepta să vedem în celula din dreapta jos a tabelului? Să luăm ca exemplu persoanele care nu au nicio expunere, al căror risc în absența ambelor expuneri este 3,0. Cum le afectează expunerea la factorul A riscul? Se adaugă 6.0 la 3.0 pentru a produce un risc de 9.0. Dacă factorul A adaugă un risc de 6,0 la riscul care există fără factorul A, ar trebui să aibă același efect atât la persoanele expuse la factorul B, cât și la cei care nu sunt expuși la factorul B. Deoarece factorul A adaugă 6,0 la 3,0, ar fi de așteptat să adauge 6,0 la rata de 15,0 a persoanelor expuse la factorul B atunci când li se adaugă și expunerea la factorul A. Astfel, ne-am aștepta ca efectele expunerii la ambii factori să producă o incidență de 21,0.

De asemenea, putem vedea acest lucru după cum urmează: dacă factorul B adaugă 12,0 la incidența de 3,0 a persoanelor cu nicio expunere, ne-am aștepta să adauge 12,0 la orice grup, inclusiv grupul expus doar la factorul A, a cărui incidență este de 9,0. Prin urmare, efectul expunerii atât la A cât și la B ar fi de așteptat să fie egal cu 9,0 adăugat la 12,0 sau 21,0. (Rețineți că 3.0 este un risc de fond care este prezent în absența ambelor A și B. Când calculăm efectul combinat al factorilor A și B, nu putem doar să adunăm 9,0 și 15,0 — trebuie să fim siguri că nu numărăm riscul de fond [3.0] de două ori.) Partea din stânga a tabelului 15.10 arată tabelul completat din datele parțiale prezentate în Tabelul 15.9 .

Amintiți-vă că atunci când discutăm despre diferențele de riscuri, vorbim despre *riscuri atribuibile*. Acest lucru este prezentat în partea dreaptă a Tabelului 15.10 . Dacă examinăm persoanele care nu au nicio expunere, acestea au un risc de fond, dar riscul atribuibil, adică riscul

TABELUL 15.10 **Rate de incidență și riscuri atribuibile pentru grupurile expuse la niciun factor de risc sau la unul sau doi factori de risc (date ipotetice într-un model aditiv: I)**

		Riscurile ratelor de incidență atribuibile	
		Factorul A	
		Factor A	
		+	+
Factor B	+	3.0	9.0
	+	15.0	21.0
		0	6
		12	

TABELUL 15.11 **Rate de incidență și riscuri atribuibile pentru grupurile expuse la niciun factor de risc sau la unul sau doi factori de risc (date ipotetice într-un model aditiv: II)**

	Riscurile ratelor de incidență atribuibile	
	Factorul A	**Factorul A**
Factor B	3.0	9.0
	15.0	21.0
	0	6
	12	18

atribuibil expunerii la factorul A sau B - este 0. După cum sa menționat mai devreme, expunerea numai la factorul A adaugă 6, iar expunerea numai la factorul B adaugă 12. Care va fi riscul atribuibil pentru ambele expuneri? Răspunsul este 18, adică cu 18 mai mult decât riscul de fond. Modelul aditiv este rezumat în Tabelul 15.11 .

Ce se întâmplă dacă un model aditiv nu descrie corect efectul expunerii la doi factori independenți? Poate că o a doua expunere nu *adaugă* efectul primei expuneri, ci în schimb *multiplică* efectul primei expuneri. Dacă o anumită expunere dublează riscul unei persoane, ne-am putea aștepta să dubleze acel risc, indiferent dacă persoana respectivă a avut o altă expunere.

De exemplu, dacă efectul alcoolului este de a dubla riscul unei persoane pentru un anumit cancer, ne-am putea aştepta ca acesta să dubleze acest risc atât pentru fumători, cât şi pentru nefumători. Modelul potrivit pentru efectele a doi factori independenţi ar putea fi, prin urmare, un *model multiplicativ* mai degrabă decât un model aditiv.

Să revenim la datele noastre originale despre riscul care nu rezultă din nicio expunere sau din expunerea la factorul A sau B. Aceste date sunt prezentate din nou în Tabelul 15.12 .

Vedem că expunerea la factorul A triplează riscul, în comparaţie cu cea observată atunci când factorul A este absent (9,0 faţă de 3,0). Prin urmare, ce ne-am aştepta să găsim în celula din dreapta jos a tabelului când ambele expuneri sunt prezente? Deoarece în absenţa factorului B, factorul A a triplat riscul de 3,0, ne-am aştepta, de asemenea, să tripleze riscul de 15,0 observat atunci când este prezentă expunerea la factorul B. Dacă da, efectul expunerii la ambii factori ar fi 45,0. Din nou, putem calcula acest lucru într-un mod diferit. Factorul B înmulţeşte riscul cu 5 (15,0 faţă de 3,0) atunci când factorul A este absent. Prin urmare, ne-am aştepta să aibă acelaşi efect atunci când factorul A este prezent. Deoarece riscul atunci când factorul A este prezent este de 9,0, ne-am aştepta ca prezenţa factorului B să genereze un risc de 45,0 (9,0 **X** 5; Tabelul 15.13).

Partea din stânga a tabelului 15.13 arată tabelul complet al ratei de incidenţă. Discuţia noastră despre un model multiplicativ este despre un *model RR*. Acest lucru este afişat în partea dreaptă a tabelului. Ce valoare ne-am aştepta să găsim în celula goală?

Dacă acum atribuim riscului de fond (3.0) o valoare de 1, faţă de care să comparăm celelalte valori din tabel, expunerea la factorul A triplează riscul, obţinând un RR de 3 pentru factorul A în absenţa factorului B. Factorul B înmulţeşte riscul cu 5, obţinând un RR de 5 pentru expunerea la factorul B în absenţa factorului A. Atunci când ambii factori A şi B ne-am aştepta să funcţioneze în absenţa factorului A. (45.0/3.0) aşa cum se vede în stânga sau 3 **X** 5 după cum se vede în dreapta în Tabelul 15.14 .

Am luat în considerare două modele până acum: aditiv şi multiplicativ. Rămân mai multe întrebări: Ce ne-am aştepta să vedem ca urmare a efectelor independente a doi factori de risc? Ne aşteptăm la un model aditiv sau la un model multiplicativ?

Este posibil ca răspunsurile să nu fie evidente. Dacă funcţionează doi factori şi incidenţa este de 21,0, rezultatul este în concordanţă cu un model aditiv. Dacă incidenţa

TABLE 15.12 Incidence Rates for Groups Exposed to Neither Risk Factor or to One or Two Risk Factors (Hypothetical Data)

		Factor A	
		-	+
Factor B	-	3.0	9.0
	+	15.0	

TABELUL 15.13 Ratele de incidenţă şi riscurile relative pentru grupurile expuse la niciun factor de risc sau la unul sau doi factori de risc (date ipotetice într-un model multiplicativ: I)

Incidence Rates

		Factor A	
		-	+
Factor B	-	3.0	9.0
	+	15.0	45.0

Risks

		Factor A	
		-	+
Factor B	-	1	3
	+	5	

Relativ

TABELUL 15.14 Ratele de incidenţă şi riscurile relative pentru grupurile expuse la niciun factor de risc sau la unul sau doi factori de risc (date ipotetice într-un model multiplicativ: II)

Incidenţă Relative Factor A

		+	
		-	+
Factor B	-	3.0	9.0
	+	15.0	45.0

Ratele de Riscurile Factor A

		+	
		-	+
Factor B	-	1	3
	+	5	15

sunt 45,0, rezultatul este în concordanţă cu un model multiplicativ. Cu toate acestea, dacă incidenţa rezultată din doi factori este de 60,0, de exemplu, chiar şi valoarea pentru un model multiplicativ este depăşită în mod clar şi este prezentă o interacţiune - adică un efect mai mare decât s-ar aştepta de la efectele independente ale celor doi factori separaţi.

Cu toate acestea, dacă incidenţa este de 30,0, este mai mică decât se aştepta de la un model multiplicativ, dar totuşi mai mult decât se aştepta de la un model aditiv. Apoi ne-am întreba: „Este mai mult decât ne-am aştepta de la efectele independente ale celor doi factori?" Este greu de aflat răspunsul fără mai multe informaţii despre biologia bolii, mecanismele implicate în patogeneza bolii şi modul în care aceşti factori funcţionează la nivel celular şi molecular. Majoritatea experţilor acceptă orice efect mai mare decât aditiv ca dovadă a interacţiunii pozitive, care se mai numeşte şi *sinergism*. Cu toate acestea, această opinie se bazează adesea pe consideraţii statistice, în timp ce validitatea modelului ar trebui să se bazeze în mod ideal pe cunoştinţele biologice. Modelul poate diferi de la o boală la alta şi de la o expunere la alta.

Să luăm în considerare câteva exemple. Într-un studiu de cohortă despre fumat şi cancer pulmonar, Hammond şi colegii [20] a studiat riscul de cancer pulmonar la 17.800 de lucrători cu azbest din Statele Unite şi la 73.763 de bărbaţi care nu au fost expuşi la azbest în raport cu obiceiurile lor de fumat. Tabelul 15.15 prezintă constatările pentru decesele cauzate de cancer pulmonar în raport cu expunerea. Dacă relaţia dintre fumat şi expunerea la azbest ar fi aditivă, ne-am aştepta ca riscul celor expuşi atât la fumat, cât şi la azbest (celula din dreapta jos) să

TABELUL 15.15 Decese cauzate de cancer pulmonar (la 100.000) în rândul persoanelor cu şi fără expunere la fumatul de ţigară şi azbest

	EXPUNEREA LA AZBEST	
Fumatul de ţigară	**Nu**	**Da**
nr	11,3	58,4
Da	122,6	601,6

Modificat de la Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Expunerea la azbest, fumatul de ţigară şi ratele de deces. *Ann NY Acad Sci.* 1979;330:473-490.

fie 58,4 **+** 122,6 **-** 11,3 sau 169,7 (amintim că riscul de fond de 11,3 este scăzut pentru a evita numărarea de două ori). În mod clar, valoarea observată de 601,6 este mult mai mare decât valoarea aditivă aşteptată. De fapt, datele din Tabelul 15.15 aproximează îndeaproape un model multiplicativ şi sugerează puternic sinergism între expunerea la azbest şi fumatul.

Un al doilea exemplu este văzut în Tabelul 15.16 , care arată RR al cancerului oral prin prezenţa sau absenţa a două expuneri: fumatul şi consumul de alcool. Riscul este stabilit la 1.00 pentru persoanele fără nicio expunere. Există dovezi ale unei interacţiuni? Ce ne-am aştepta să fie riscul dacă efectul ar fi multiplicativ? Ne-am aştepta la 1,53 **X** 1,23 sau 1,88. În mod clar, efectul observat de 5,71 este mai mare decât un efect multiplicativ şi indică prezenţa interacţiunii.

Să ne uităm la date mai detaliate pentru aceste relaţii folosind datele de doză pentru consumul de alcool şi pentru fumat (Tabelul 15.17).

Din nou, riscul la cei care nu beau şi nu fumează este setat la 1,0. La cei cu cel mai mare nivel de consum de alcool şi cel mai mare nivel de fumat, riscul este de 15,50. Este evidentă o interacţiune? Datele par să susţină acest lucru. Valorile cele mai mari la fumătorii care nu sunt băutori şi la băutorii care sunt nefumători sunt 2,43 şi, respectiv, 2,33; valoarea de 15,5 depăşeşte clar produsul rezultat de 5,66 care ar fi de aşteptat cu un efect multiplicativ.

Cu toate acestea, ar trebui menţionată o problemă cu aceste date. Reţineţi că fiecare categorie de fumat sau

TABELUL 15.16 Riscuri relative [a] de cancer oral în funcţie de prezenţa sau absenţa a două expuneri: fumatul şi consumul de alcool

		Fumat	
		Nu	Da
Alcool	Nu	1.00	1,53
	Da	1.23	5,71

[a] Riscurile sunt exprimate în raport cu un risc de 1,00 pentru persoanele care nici nu au fumat şi nici nu au băut alcool.
De la Rothman K, Keller A. Efectul expunerii comune la alcool şi tutun asupra riscului de cancer al gurii şi faringelui. *J Dis. cronică.* 1972;25:711-716.

TABLE 15.17 Risk Ratios Ifor Oral Cancer According to Level of Exposure to Alcohol and Smoking: I

Alcohol Consumption (oz/day)	Cigarette equivalents per day 0	<20	20-39	>40
0	1.00	1.52	1.43	2.43
<0.4	0.40	1.67	3.18	3.25
0.4-1.5	1.60	4.36	4.46	8.21
>1.5	2.33	4.13	9.59	15.50

[a]Risks are expressed relative to a risk of 1.00 for persons who neither smoked nor drank.

From Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chronic Dis.* 1972;25:711-716.

TABELUL 15.18 Raportul de risc I pentru cancerul oral în funcție de nivelul de expunere la alcool și fumat: II

Consumul de alcool (oz/zi)	Echivalențe țigări pe zi 0	< 20	20-39	> 40
Nici unul	1.00	1,52	1.43	2.43
< 0,4	0,40	1,67	3.18	3.25
0,4-1,5	1,60	4.36	4,46	8.21
> 1,5	2.33	4.13	9,59	15.50

[a] Riscurile sunt exprimate în raport cu un risc de 1,00 pentru persoanele care nu au fumat și nu au băut.

De la Rothman K, Keller A. Efectul expunerii comune la alcool și tutun asupra riscului de cancer al gurii și faringelui. *J Dis. cronică.* 1972;25:711-716.

băutura are limite superioare și inferioare, cu excepția celor mai înalte categorii, care nu au limite superioare. Prin urmare, riscul ridicat de 15,50 ar putea rezulta din prezența câtorva valori aberante extreme - fie fumători extraordinari, fie băutori extraordinar de mari.

Există vreo modalitate de a evita această problemă și de a utiliza în continuare datele afișate aici? Am putea ignora coloana din dreapta și rândul de jos și să ne uităm doar la tabelul 3 **X** 3 rezultat (Tabelul 15.18). Acum toate categoriile au atât limite superioare, cât și inferioare. Dacă modelul ar fi multiplicativ, ne-am aștepta să vedem 1,43 **X** 1,60, sau 2,29, mai degrabă decât 4,46 observați de fapt. Astfel, vedem încă dovezi de interacțiune, dar dovezi mult mai slabe decât am văzut în tabelul complet, cu categoriile sale nedefinite de mare expunere. Acest lucru sugerează că problema lipsei limitelor superioare ale categoriilor a contribuit într-adevăr la valoarea ridicată de 15,50 observată în tabelul 4 **X** 4.

TABLE 15.19 Relative Risks of Lung Cancer According to Smoking and Radiation Exposure in Two Populations

Radiation Level	Uranium workers (smoking level) Low	High	A-bomb survivors (smoking level) Low	High
Low	1.0	7.7	1.0	9.7
High	18.2	146.8	6.2	14.2

From Blot WJ, Akiba S, Kato H. Ionizing radiation and lung cancer: a review including preliminary results from a case-control study among A-bomb survivors. In: Prentice RL, Thompson DJ, eds. *Atomic Bomb Survivor Data: Utilization and Analysis.* Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics; 1984:235-248.

După cum am spus, decizia dacă un model aditiv sau un model multiplicativ este cel mai relevant într-o situație dată ar trebui să depindă de biologia bolii. Tabelul 15.19 prezintă date privind riscurile de cancer cauzate de radiații și fumat la două populații diferite: lucrătorii cu uraniu (stânga) și supraviețuitorii bombardamentului atomic din 1945 asupra Japoniei (dreapta). Nivelurile scăzute și ridicate de fumat și nivelurile scăzute și ridicate de radiații sunt prezentate pentru ambele grupuri în Tabelul 15.19 .

Ce fel de model este sugerat de Tabelul 15.19 ? În mod clar este sugerată o relație multiplicativă; 146,8 este aproape de produsul lui 7,7 **X** 18,2 (140,1). Coloanele din dreapta sugerează un model aditiv; 14,2 este aproape de suma 9,7 **+** 6,2 **—** 1,0 (14,9). Prin urmare, deși datele se referă la radiații și fumatul în două populații, într-un cadru, expunerile se raportează într-un mod aditiv, iar în cealaltă, se raportează într-un mod multiplicativ. Nu se știe dacă acest lucru este rezultatul diferențelor de expunere la radiații din minele de uraniu în comparație cu cea de la bombele atomice. O astfel de ipoteză nu este nerezonabilă; știm că a existat chiar o diferență în radiația emisă de bombele atomice de la Hiroshima și Nagasaki și că curbele doză-răspuns pentru cancer au fost diferite în cele două orașe. Mai mult, este posibil ca locația supraviețuitorilor din fiecare oraș să fi variat. În orice caz, faptul că două expuneri care sunt aparent aceleași (sau, cel puțin, similare) pot avea interrelații diferite în diferite

TABELUL 15.20 Riscuri de cancer hepatic pentru persoanele expuse la aflatoxină sau la infecția cronică cu hepatită B: un exemplu de interacțiune

	Aflatoxină - negativă	Aflatoxină - pozitivă
HBsAg negativ	1.0	3.4
HBsAg pozitiv	7.3	59.4

[a] Ajustat pentru fumatul de țigări.

HBsAg, antigenul de suprafață al hepatitei B.

Modificat din Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. Un studiu de urmărire a markerilor urinari ai expunerii la aflatoxină și a riscului de cancer hepatic în Shanghai, Republica Populară Chineză. *Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev.* 1994;3:3-10.

setările este o observație intrigantă care necesită o explorare suplimentară.

În cele din urmă, un exemplu dramatic de interacțiune este văzut în relația dintre aflatoxină și infecția cronică cu hepatita B cu riscul de cancer hepatic (Tabelul 15.20). În acest studiu chinezesc, doar infecția cu hepatita B a înmulțit riscul de cancer la ficat cu 7,3; Doar expunerea la aflatoxină a multiplicat riscul cu 3,4. Cu toate acestea, când ambele expuneri au fost prezente, RR a crescut la 59,4, cu mult peste ceea ce ne-am putea aștepta atât la un model aditiv, cât și la un model multiplicativ. [o] O astfel de observare a sinergiei prezintă un interes major clinic și de sănătate publică, dar sugerează și direcții importante pentru cercetările de laborator ulterioare în etiologia și patogeneza cancerului hepatic.

Descoperirea unei interacțiuni aditive sau a unui sinergism poate avea, de asemenea, implicații practice de politică care implică probleme precum cine este responsabil pentru o boală și cine ar trebui să plătească despăgubiri victimelor. De exemplu, mai devreme în acest capitol am discutat relația dintre fumat și expunerea la azbest în

[a] O formulă simplă pentru a calcula riscul relativ comun (RR) anticipat aditiv sau raportul de cote (OR) este [RR sau OR pentru efectul izolat al factorului A] **+** [RR sau OR pentru efectul izolat al factorului B] **-** 1,0. În exemplu, RR-ul aditiv așteptat este 7,3 **+** 3,4 **—** 1,0 **=** 9,7, ceea ce este mult mai mic decât RR observat de 59,4, definind astfel o interacțiune aditivă puternică. (Această abordare este deosebit de utilă în studiile caz-control, în care diferențele absolute în rate nu sunt disponibile.) Formula pentru RR sau OR comun așteptată multiplicativă se bazează pe înmulțirea RR sau OR independente; în exemplu, 7,3 **X** 3,4 **=** 24,8, care este, de asemenea, mult mai mic decât RR observat de 59,4. Astfel se poate concluziona că există atât interacțiuni aditive, cât și interacțiuni multiplicative. producând cancer, o relație care în mod clar este puternic interactivă sau sinergică. Litigiile împotriva producătorilor de azbest datează cel puțin din anii 1970, iar instanțele au fost acordate premii mari. În 1998, într-o perioadă de creștere a acțiunilor în justiție împotriva companiilor de tutun, o coaliție a unora dintre victimele expunerii la azbest și-a unit forțele cu producătorii de azbest pentru a cere ca Congresul să aloce o sumă mare de bani din orice proiect de lege național de reglementare a tutunului pentru a compensa persoanele al căror cancer a fost cauzat de expunerea combinată atât la azbest, cât și la tutun, o pretenție pe care aceștia au justificat relația cu expunerea la tutun. Cei care s-au opus acestei cereri au susținut că cei care au formulat cererea i-au eliberat efectiv pe producătorii de azbest de a-și plăti obligația (transferând-o către producătorii de tutun) și făceau acest lucru numai pentru că credeau că ar putea fi mai ușor să obțină despăgubiri semnificativ mai mari de la companiile de tutun decât de la producătorii de azbest . Procedând astfel, ei au fost dispuși să încheie o alianță cu producătorii de azbest care fuseseră anterior găsiți responsabili pentru boala lor. Baza acestei abordări a fost sinergia bine documentată dintre azbest și fumatul de tutun în cauzarea cancerului.

Concluzie

Acest capitol a trecut în revistă conceptele de părtinire, confundare și interacțiune în relație cu derivarea inferențelor cauzale. Prejudecățile reflectă insuficiențe în proiectarea sau realizarea unui studiu și afectează în mod clar validitatea constatărilor. Prin urmare, părtinirile trebuie să fie evaluate și, dacă este posibil, eliminate. Confuzia și interacțiunea, pe de altă parte, descriu realitatea interrelațiilor dintre anumite expuneri și un anumit rezultat al bolii. Confuzia și interacțiunea caracterizează practic fiecare situație în care este abordată etiologia, deoarece majoritatea întrebărilor cauzale implică relațiile dintre expuneri multiple și factori multipli, eventual etiologici. Astfel de relații sunt deosebit de importante în investigarea rolurilor factorilor genetici și de mediu în cauzarea bolii și în atribuirea responsabilității pentru efectele negative asupra sănătății cauzate de expunerile la mediu. Evaluarea contribuțiilor relative ale factorilor genetici și de mediu este discutată în capitolul următor.

REFERINȚE

1. Schlesselman JJ. *Studii de caz-control: proiectare, conduită și analiză.* New York: Oxford University Press; 1982.
2. Johnson TJ. *Manualul metodelor de anchetă de sănătate.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2015.
3. Ronmark E, Lundqvist A, Lundback B, et al. Nerăspuns la un chestionar poștal privind simptomele și bolile respiratorii. *Eur J Epidemiol.* 1999;15:293-299.
4. Collins R. Ce face ca Biobankul Regatului Unit să fie specială? *Lancet.* 2012;379:1173-1174.
5. Pinsky PF, Prorok PC, Yu K și colab. Rezultate extinse ale mortalității pentru screeningul cancerului de prostată în studiul PLCO, cu o urmărire medie de 15 ani. *Rac* . 2017;123:592-599.
6. Loprinzi PD, Davis RE. Predictorii de risc socioecologic ai activității fizice și a mortalității asociate. *Am J Health Promot* . 2018;32:106-111.
7. Dobson AJ, Hockey R, Brown WJ și colab. Actualizarea profilului cohortei: Studiu longitudinal australian privind sănătatea femeilor. *Int J Epidemiol.* 2015;44:1547a-1547f.
8. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD și colab. Incidența accidentului vascular cerebral și tendințele mortalității în comunitățile din SUA, 1987-2011. *JAMA* . 2014;312:259-268.
9. Programul colaborativ de supraveghere a medicamentelor din Boston. Rezerpină și cancer de sân. *Lancet* . 1974;2:669-671.
10. Armstrong B, Stevens B, Doll R. Studiu retrospectiv al asocierii dintre utilizarea derivaților Rauwolfia și cancerul de sân la femeile engleze. *Lancet* . 1974;2:672-675.
11. Heinonen OP, Shapiro S, Tuominen L, et al. Utilizarea rezerpinei în legătură cu cancerul de sân. *Lancet* . 1974;2:675-677.
12. Horwitz RI, Feinstein AR. Prejudecățile de excludere și relația falsă dintre rezerpină și cancerul de sân. *Arch Intern Med* . 1985;145:1873-1875.
13. MacMahon B, Yens S, Trichopoulos D, et al. Cafeaua și cancerul pancreasului. *N Engl J Med* . 1981;304:630-633.
14. Metzger DS, Koblin B, Turner C și colab. Studiu controlat randomizat de auto-interviu audio asistat de computer: utilitate și acceptabilitate în studii longitudinale. *Am J Epid* . 2000;152:99-107.
15. Macalino GE, Celentano DD, Latkin C, et al. Comportamente de risc prin auto-interviuri audio asistate de computer în rândul consumatorilor de droguri injectabile HIV-seropozitive și HIV-seronegative. *SIDA Educ Prev.* 2002;14:367-378.
16. Wynder EL, Higgins IT, Harris RE. Prejudecata dorinței. *J Clin Epidemiol* . 1991;43:619-621.
17. Rookus MA, van Leeuwen FE. Avortul indus și riscul de cancer de sân: părtinire de raportare (rechemare) într-un studiu caz-control olandez. *J Natl Cancer Inst* . 1996;88:1759-1764.
18. D'Avanzo B, LaVecchia C, Katsouyanni K, et al. Fiabilitatea informațiilor privind fumatul și consumul de băuturi furnizate de controalele spitalicești. *Epidemiologie* . 1996;7:312-315.
19. MacMahon B. Concepte de factori multipli. În: Lee DH, Kotin P, eds. *Factori multipli în cauzarea bolilor induse de mediu* . New York: Academic Press; 1972.
20. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Expunerea la azbest, fumatul și rata mortalității. *Ann NY Acad Sci* . 1979;330:473-490.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 15

1 | *Care dintre următoarele este o abordare pentru gestionarea confuziei?*

a. Potrivirea individuală
b. Stratificare
c. Potrivire de grup
d. Ajustare
e. Toate cele de mai sus

Care dintre următoarele abordări poate face față confuziei în etapa de proiectare a studiului?

a. Stratificare
b. Ajustare
c. Restricție
d. Regresia

3 *S-a sugerat că medicii pot examina femeile care utilizează contraceptive orale mai des sau mai amănunțit decât femeile care nu le folosesc. Dacă da, și dacă se observă o asociere între flebită și utilizarea contraceptivelor orale, asocierea se poate datora:*

a. Prejudecăți de selecție
b. Prejudecățile intervievatorului
c. Prejudecata de supraveghere
d. Prejudecata de non-răspuns
e. Amintiți părtinirea

Întrebările de la 4 la 7 se bazează pe informațiile de mai jos:

Factorul A

Factor B		
	3	7
	8	

Completaţi celula goală din primul tabel folosind modelul aditiv de interacţiune: _____

A *Completaţi celula goală din primul tabel folosind modelul multiplicativ de interacţiune:* _____

Convertiţi numerele din tabelul de mai sus în riscuri atribuibile pentru modelul aditiv (jos, stânga) şi riscuri relative pentru modelul multiplicativ (jos, dreapta).

ADDITIVE MODEL

		Factor A	
		−	+
Factor B	−	0	
	+		

MULTIPLICATIVE MODEL

		Factor A	
		−	+
Factor B	−	1	
	+		

6 *Completaţi celula din dreapta jos a tabelului din partea de jos a coloanei din stânga pentru riscul atribuit de a avea ambii factori A şi B (model aditiv):* _____

7 *Completaţi celula din dreapta jos a tabelului din partea de jos a coloanei din stânga pentru riscul relativ de a avea ambii factori A şi B (model multiplicativ):* _____

Întrebarea 8 se bazează pe informaţiile de mai jos:

Într-un studiu caz-control al relaţiei dintre expunerea la radiaţii şi cancerul tiroidian, au fost studiate 50 de cazuri admise pentru cancer tiroidian şi 100 de „martori" admise în aceeaşi perioadă pentru tratamentul herniilor. Doar cazurile au fost intervievate şi s-a constatat că 20 dintre cazuri au fost expuse la terapie cu raze X în trecut, pe baza interviurilor şi a fişelor medicale. Controalele nu au fost intervievate, dar o revizuire a dosarelor lor spitaliceşti când au fost internaţi pentru o operaţie de hernie a arătat că doar doi martori au fost expuşi la terapie cu raze X în trecut.

8 *Based on the description given above, what source of bias is* least likely *to be present in this study?*

a. Recall bias
b. Bias due to controls being nonrepresentative of the nondiseased population
c. Bias due to use of different methods of ascertainment of exposure in the cases and controls
d. Bias due to loss of subjects from the control group over time
e. Selection bias for exposure to x-ray therapy in the past

9 *În 1990, a fost efectuat un studiu caz-control pentru a investiga asocierea pozitivă dintre utilizarea de îndulcitori artificiali şi cancerul vezicii urinare. Martorii au fost selectaţi dintr-un eşantion de spitalizare de pacienţi diagnosticaţi cu afecţiuni legate de obezitate . Condiţiile legate de obezitate au fost asociate pozitiv cu utilizarea îndulcitorilor artificiali. Cum ar afecta utilizarea acestor pacienţi ca martori estimarea asocierii dintre utilizarea de îndulcitori artificiali şi cancerul vezicii urinare?*

a. Estimarea asocierii ar reflecta cu exactitate asocierea adevărată, indiferent de asocierea dintre utilizarea de îndulcitori artificiali şi afecţiunile legate de obezitate
b. Estimarea asocierii ar tinde să subestimeze asocierea adevărată
c. Sunt necesare mai multe informaţii cu privire la puterea asocierii dintre utilizarea îndulcitorilor artificiali şi afecţiunile legate de obezitate înainte de a se putea face orice judecată.
d. Estimarea asocierii ar tinde să supraestimeze asocierea adevărată
e. Sunt necesare mai multe informaţii cu privire la puterea asocierii dintre utilizarea de îndulcitori artificiali şi cancerul vezicii urinare înainte de a se putea face orice judecată.

Chapter 16

Identificarea rolurilor factorilor genetici și de mediu în cauzarea bolilor

Pentru a produce un alt Wolfgang Amadeus Mozart, am avea nevoie nu doar de genomul lui Wolfgang, ci și de uterul mamei sale, de lecțiile de muzică ale tatălui său, de prietenii părinților și de ai lui, de starea muzicii în Austria secolului al XVIII-lea, de patronajul lui Haydn și mai departe, în cercuri din ce în ce mai largi. Fără setul de gene al lui Mozart, restul nu ar fi suficient; a existat, până la urmă, un singur Wolfgang Amadeus Mozart. Dar nu avem dreptul la ipoteza inversă: că genomul lui, cultivat într-o altă lume în alt moment, ar avea drept rezultat același geniu muzical. Dacă o anumită tulpină de grâu dă recolte diferite în condiții diferite de climă, sol și cultură, cum putem presupune că un genom mult mai complex ca cel al unei ființe umane ar produce recolta dorită de opere, simfonii și muzică de cameră în diferite circumstanțe de cultivare? [1]

— Leon Eisenberg, MD, DSc, psihiatru de copii, psihiatru social și educator medical (1922-2009)

Obiectivele de învățare

- Pentru a examina modul în care proiectele de studii epidemiologice pot clarifica rolurile factorilor genetici și de mediu în riscul de boală și posibilele interacțiuni ale acestora.
- Pentru a arăta modul în care markerii genetici sunt utilizați pentru a mapa genele care controlează riscul diferitelor boli, inclusiv boli complexe.
- Pentru a testa interacțiunea dintre gene și factorii de risc de mediu.
- Pentru a discuta modul în care metodele inovatoare epidemiologice și de biologie moleculară pot ajuta la definirea rolurilor etiologice ale factorilor de risc genetici și de mediu și pot permite dezvoltarea unor tratamente individualizate ale bolii.

În capitolele anterioare, am discutat modelele de studiu pentru identificarea cauzelor bolii concentrându-se în primul rând pe posibilul rol etiologic al factorilor de mediu. Cu toate acestea, pentru a preveni boala, trebuie să luăm în considerare atât rolul jucat de factorii genetici ai gazdei, cât și factorii de mediu. Ființele umane diferă în mod clar unele de altele în caracteristicile fizice, personalitate și alți factori. Aceste fenotipuri pot fi fie calitative, fie cantitative. Un fenotip calitativ este o trăsătură care poate fi clasificată în două (sau mai multe) grupuri care se exclud reciproc (de exemplu, afectat sau neafectat; neafectat, ușor sau sever afectat). De exemplu, o persoană poate fi clasificată dihotomic ca având sau nu hipertensiune arterială. Fenotipul cantitativ de bază este o măsurare continuă a tensiunii arteriale a persoanei. Epidemiologia genetică își propune să înțeleagă contribuția geneticii gazdei la boli complexe și fenotipuri cantitative și să identifice importanța relativă a acestora. Un glosar de termeni genetici apare la sfârșitul acestui capitol.

Genetica tradițională

Genetica medicală tradițională s-a concentrat în primul rând pe trăsăturile cu o singură genă care urmează modelele de transmitere conturate de Gregor Mendel, un călugăr austriac din secolul al XIX-lea. Bolile mendeliane sunt de obicei rare în populație și pot fi clasificate după transmiterea lor ca autosomal dominant, autosomal recesiv, X-linked dominant sau X-linked recesive. Unele boli mendeliene, de exemplu, fibroza chistică (cea mai frecventă boală autozomal recesivă la populațiile de ascendență nord-europeană, cu o prevalență la naștere de 1/2.500 de născuți vii în rândul albilor non-hispanici din Statele Unite) și boala celulelor falciforme (cea mai frecventă hemoglobinopatie în rândul populațiilor de ascendență africană de vest sunt născuți 1/american de origine africană). aproape întotdeauna din cauza mutațiilor într-o singură genă (respectiv *CFTR* pe cromozomul 7 și *beta globina* pe cromozomul 11). Deși fibroza chistică a fost o boală letală a copilăriei în cea mai mare parte a istoriei omenirii datorită efectelor sale nutriționale și pulmonare severe, astăzi pacienții supraviețuiesc până la vârsta adultă cu îngrijire medicală adecvată. Există sute de mutații diferite identificate în *CFTR,* dar o ștergere a trei perechi de baze (**A** 508) este de departe cea mai comună. Screeningul purtătorului urmat de consiliere genetică adecvată poate reduce povara acestei boli la unele populații, [1] în timp ce

screening-ul nou-născuților ajută la identificarea timpurie și tratamentul persoanelor afectate la începutul vieții. Drepanocitoarea este o boală debilitantă cu o rată globală ridicată a mortalității, dar nu este uniform letală. [2] Screening-ul universal al nou-născuților pentru boala cu celule secera în Statele Unite a fost introdus pentru prima dată în 1975, [3] și permite acum diagnosticarea precoce, inițierea profilaxiei cu penicilină și îngrijirea cuprinzătoare a copiilor afectați, care au redus semnificativ mortalitatea infantilă din această boală. [4]

Deși bolile mendeliene nu sunt suficient de comune în mod individual pentru a fi considerate o povară majoră pentru sănătatea publică la toate populațiile, atunci când toate bolile mendeliene sunt luate în considerare împreună, ele reprezintă o problemă majoră de sănătate publică, în special pentru sistemul de sănătate pediatrică. Mai mult, programele de screening pentru nou-născuți au fost folosite de peste 50 de ani pentru a identifica sugarii cu erori înnăscute de metabolism (multe dintre acestea reflectă boli mendeliane), iar aceste programe funcționează acum în majoritatea țărilor dezvoltate și în multe țări în curs de dezvoltare. Astfel, în timp ce fiecare dintre cele 30 până la 60 de boli incluse în mod obișnuit în programele actuale de screening pentru nou-născuți din Statele Unite este destul de rară, sensibilitatea și specificitatea testelor de screening sunt suficient de mari, iar costurile sunt suficient de mici, pentru a face din acesta un instrument valoros pentru sănătatea publică. [5] De exemplu, fenilcetonuria se caracterizează printr-o deficiență determinată genetic de fenilalaninhidroxilază, iar un copil homozigot pentru această mutație nu poate metaboliza aminoacidul esențial fenilalanina. Excesul de fenilalanină rezultat duce la retard mintal sever. Deși nu putem preveni apariția acestui genotip, prin screening-ul nou-născuților putem reduce sau elimina fenilalanina alimentară pentru copiii afectați și, prin urmare, prevenim retardul mintal sever. Astfel, atât din punct de vedere al medicinei clinice, cât și al sănătății publice, programele de screening pentru nou-născuți pot identifica pe cei expuși riscului cât mai curând posibil și maximizează efectele intervenției disponibile.

Boli complexe

Cu toate acestea, majoritatea bolilor umane sunt controlate de o combinație de factori genetici *și de mediu care acționează împreună*. Spectrul de control genetic asupra bolilor variază de la strict genetic la strict de mediu, iar unele boli se încadrează în intervalul mediu în care atât genele, cât și factorii de mediu influențează riscul. Acestea includ unele malformații congenitale și cancere, unde există dovezi puternice și convingătoare pentru agregarea familială a riscului (semnul distinctiv al controlului genetic), dar și factori de risc de mediu recunoscuți (de exemplu, expunerea in utero la viruși, expunerea la agenți cancerigeni pentru cancer etc.). Spre deosebire de bolile tradiționale cu o singură genă, o boală complexă reflectă probabil efectele uneia sau mai multor gene (care pot interacționa între ele) și ale mediului și există adesea un anumit grad de eterogenitate etiologică în care genele multiple pot duce la boală.

În mod clar, boala nu se dezvoltă neapărat la toți cei expuși la un singur factor de risc de mediu. Chiar dacă riscul relativ de dezvoltare a bolii este mare având în vedere expunerea la un anumit factor, noțiunea de risc atribuibil transmite mesajul că nu toate aparițiile unei boli se datorează doar expunerii în cauză. De exemplu, relația dintre fumatul de țigară și cancerul pulmonar a fost clar documentată. Cu toate acestea, cancerul pulmonar nu se dezvoltă la toți cei care fumează și se poate dezvolta la nefumători. Fie este necesar un alt factor de mediu în plus față de fumatul de țigară, fie indivizii diferă în ceea ce privește susceptibilitatea genetică sau ambele contribuie la risc.

Interacțiunea factorilor genetici și de mediu a fost descrisă succint cu mulți ani în urmă de Lancelot Hogben, care a scris:

Genele noastre nu pot face cărămizi fără paie. Diferențele individuale pe care bărbații și femeile le prezintă se datorează parțial faptului că primesc gene diferite de la părinți și parțial datorită faptului că aceleași gene trăiesc în case diferite. [6]

CUM PROIECTAREA STUDIILOR EPIDEMIOLOGICE POT CLARIFICA ROLULILE FACTORILOR GENETICI ȘI DE MEDIU ÎN RISCUL DE BOLĂ

În acest capitol, discutăm despre modul în care unele - modele comune de studii epidemiologice pot fi extinse pentru a identifica când factorii genetici contribuie la cauzarea bolii. În mod clar, dacă factorii genetici influențează riscul de îmbolnăvire, rudele cazurilor (persoanele cu boală) ar trebui să aibă un risc mai mare decât rudele martorilor (indivizi fără boală). Prin urmare, atunci când se face un studiu caz-control convențional, este

foarte posibil să se evalueze agregarea familială prin simpla întrebare despre starea bolii la rudele atât ale cazurilor, cât şi ale martorilor. Informaţii fiabile pot fi strânse despre rudele de gradul I (părinţi, fraţi şi copii), iar majoritatea indivizilor au unele informaţii despre rudele de gradul doi (fraţi vitregi, rude avunculare, bunici/nepoţi etc.). Cu toate acestea, dincolo de membrii apropiaţi ai familiei, devine mai dificil să se obţină informaţii de încredere prin interviul direct doar cu persoana indicată (adică, cazul sau controlul), iar astfel de informaţii sunt probabil supuse prejudiciului de informare şi selecţie.

Astfel de date raportate cu privire la prevalenţa bolii la rude pot fi rezumate ca o variabilă binară simplă (de exemplu, istoric familial pozitiv sau negativ) sau stratificate după tipul de rude (adică, numărul de rude bărbaţi afectaţi). În orice caz, informaţiile despre istoricul familial sunt tratate ca un factor de risc şi un raport de risc poate fi calculat şi testat pentru semnificaţia sa statistică. Dacă sunt disponibile informaţii de bază valide privind riscul în populaţie în funcţie de vârstă, sex şi cohorta de naştere pentru boală, acest raport de risc poate fi privit ca un raport de incidenţă standardizat pentru întreaga familie. Reţineţi, totuşi, că familiile împărtăşesc mai mult decât genele. Expunerea obişnuită la factorii de mediu (de exemplu, fumatul pasiv, dieta) poate explica, cel puţin parţial, nivelul de agregare familială.

STUDII GEMENE

Studiile asupra gemenilor au fost de mare valoare în identificarea contribuţiilor relative ale factorilor genetici şi de mediu la cauzarea bolii umane. Există două tipuri de gemeni: monozigoţi sau MZ (identici) şi dizigoţi sau DZ (fraterni). Gemenii MZ provin din acelaşi ovul fertilizat şi împărtăşesc 100% din materialul lor genetic. Cu toate acestea, gemenii DZ sunt genetic ca ceilalţi fraţi şi, astfel, împărtăşesc, în medie, 50% din materialul lor genetic.

Dacă ne uităm la apariţia unei boli la gemenii MZ – care, de fapt, au material genetic identic – care sunt posibilele descoperiri? Ambii gemeni (geamenii A şi gemenii B) pot avea boala, sau ambii gemeni pot să nu aibă boala, adică perechea poate fi *concordantă* pentru boală. De asemenea, este posibil ca geamănul A să aibă boala şi geamănul B să nu aibă (sau invers); adică perechile gemene sunt *discordante* pentru boală.

Dacă gemenii MZ sunt concordanţi pentru o boală, ce ne spune asta despre rolul factorilor genetici? Ar putea fi boala genetică? Da, pentru că gemenii au material genetic identic. Ar putea fi de mediu? Da, pentru că este bine recunoscut că părinţii cresc adesea gemeni MZ în mod similar şi, evident, au împărtăşit aceleaşi expuneri in utero, deci sunt expuşi la mulţi dintre aceiaşi factori de mediu. Cu toate acestea, chiar dacă expunerea comună la factorii de mediu a fost aceeaşi pentru gemenii MZ şi DZ, tipul de placentaţie poate influenţa concordanţa gemenilor. Placentele gemenilor MZ pot fi fie monocoriale, fie dihorionice, în timp ce la gemenii DZ sunt întotdeauna dihorionice. Astfel, expunerea in utero la un factor de mediu în acelaşi grad la gemenii MZ şi DZ poate duce la o mai mare concordanţă a rezultatului pentru cei dintâi decât pentru cei din urmă, deoarece anastomozele vaselor de sânge placentare în placentele monocoriale care caracterizează mulţi gemeni MZ pot duce la o împărţire mai mare a expunerii mediului decât cea din placentele dihorionice. Este, de exemplu, interesant că în MZ, dar nu şi la gemenii DZ ale căror mame au fost expuse în mod egal la talidomidă în timpul sarcinii, concordanţa pentru malformaţiile congenitale a fost aproape universală. [7] Astfel, observarea concordanţei la gemenii MZ nu dovedeşte că o boală este de origine genetică sau de mediu, dar observarea discordanţei la gemenii MZ indică un anumit rol pentru factorii de risc de mediu. Deoarece gemenii MZ discordanţi au acelaşi material genetic, boala ar trebui să fie cel puţin parţial de origine ambientală.

La gemenii DZ funcţionează atât factorii de mediu, cât şi cei genetici. Dacă o boală este genetică, ne-am aştepta la o concordanţă mai mică la gemenii DZ decât la gemenii MZ, deoarece aceştia împărtăşesc mai puţine alele în medie. O ipoteză cheie a studiilor pe gemeni este că atât gemenii MZ, cât şi gemenii DZ împărtăşesc factori de mediu în acelaşi grad, care pot fi încălcaţi dacă gemenii MZ sunt trataţi mai similar decât gemenii DZ de către părinţii lor şi alţi membri ai familiei. Alte ipoteze cheie sunt absenţa

împerecherii asortative şi a consangvinizării în rândul părinţilor de gemeni. [8]

Cum calculăm ratele de concordanţă şi discordanţă la gemeni? Fig. 16.1 prezintă o încrucişare a gemenilor 1 şi 2. Numerele din fiecare celulă sunt numerele *perechilor de gemeni:* astfel, există *o* pereche (în care atât gemenii 1, cât şi 2 au boala); *d* perechi (la care nici geamanul 1, nici 2 nu are boala); *b* perechi (în care geamănul 1 nu are boala, dar geamănul 2 are); şi *c* perechi (în care geamănul 1 are boala, dar geamănul 2 nu).

Dacă dorim să calculăm rata de concordanţă la gemeni, cei mai mulţi gemeni vor intra în categoria *d* ; adică niciunul nu va avea boala. Prin urmare, ne uităm de obicei la celelalte trei celule - acele perechi de gemeni în care cel puţin unul dintre gemeni are boala. Putem calcula

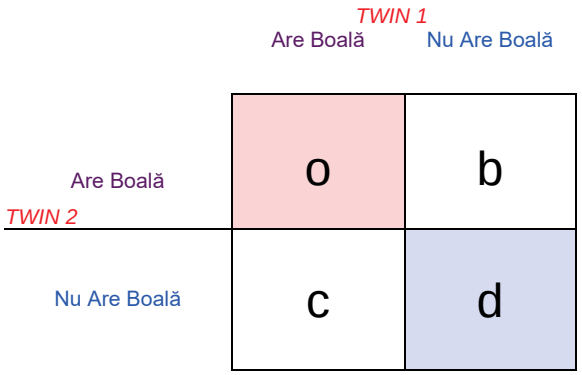


Fig. 16.1 Concordanţă la gemeni pentru o variabilă dihotomică, cum ar fi leucemia.

rata de concordanţă la perechile de gemeni în care cel puţin un geamăn are boala după cum urmează:

$$\text{Rata de concordanţă} = a + b + c$$

De asemenea, putem calcula rata de discordanţă în toate perechile de gemeni în care cel puţin un geamăn are boala ca:

$$\text{Rata de discordanţă} =$$

Tabelul 16.1 prezintă datele de concordanţă pentru leucemie la perechile de gemeni monozigoţi şi dizigoţi. Vedem că procentul de perechi concordante este deosebit de mare pentru leucemia congenitală, ceea ce sugerează cu tărie o componentă genetică majoră atunci când boala apare aproape de momentul naşterii. Cu toate acestea, numărul de gemeni este mic (în special pentru gemenii DZ) cu leucemie perinatală/congenitală şi ar exista o confuzie între cauzele cu adevărat genetice şi factorii intrauteri, care sunt împărtăşiţi de toţi gemenii.

Cum sunt utilizate datele de concordanţă? Să ne uităm la câteva exemple. Tabelul 16.2 prezintă ratele de concordanţă raportate pentru alcoolism la gemenii monozigoţi şi dizigoţi raportate de mai multe studii. [9-12] Aproape toate studiile raportate arată rate de concordanţă mai mari pentru gemenii monozigoţi decât pentru gemenii dizigoţi; constatările dintr-un singur studiu asupra unui număr relativ mic de gemeni nu au fost în concordanţă cu constatările celorlalte studii. Astfel, aceste date din literatură sugerează cu tărie o componentă genetică în etiologia alcoolismului.

Trebuie subliniat faptul că zigozitatea se bazează adesea pe informaţii diferite din studiile pe gemeni şi când

TABELUL 16.1 Distribuţia pe vârstă în rapoartele clinice publicate despre leucemia infantilă la gemeni, 1928-1974

	PERECHI MONOZIGOTE		PERECHII DIZGOTICE	
	Concordant	**Discordant**	**Concordant**	**Discordant**
Perinatal-congenital	14	1	1	1
Varsta 2-7 ani	6	13	3	5
Vârsta 7-12 ani	1	8	-	1
Vârsta de 12 ani şi mai mult	5	14	0	3
Total	**26**	**36**	**4**	**10**

De la Keith L, Brown ER, Ames B, et al. Leucemia la gemeni: factori prenatali şi postnatali. *Acta Genet Med Gemellol.* 1976;25:336-341.

TABELUL 16.2 Concordanța pentru alcoolismul la perechile gemene monozigotice (MZ) și dizigotice (DZ) identificate printr-un membru alcoolic

		CONCORDANȚĂ		
Autor (Anul)	**Nr. de perechi gemene**	**MZ (%)**	**DZ (%)**	**Raportul de concordanță**
Kaij (1960)	174	71	32	2.2
Hrubec și colab. (1981)	15.924	26	13	2.0
Murray și colab. (1983)	56	21	25	0,8
Pickens et al. (1991)	86 (M)	59	36	1.6
	44 (F)	25	5	5.0

Modificat din Lumeng L, Crabb DW. Aspecte genetice și factori de risc în alcoolism și boli hepatice alcoolice. *Gastroenterologie.* 1994;107:572-578.

examinarea datelor precum cele prezentate în tabelele 16.1 şi 16.2 , trebuie să ne întrebăm cum au fost etichetate perechile gemene MZ sau DZ? (Amintiți-vă de avertismentul discutat mai devreme: dacă vi se arată diferențe între grupuri sau modificări de-a lungul timpului, prima întrebare pe care trebuie să o puneți este: sunt reale? Dacă sunteți convins că o diferență sau o schimbare este reală și nu artefactuală, atunci și numai atunci ar trebui să continuați să interpretați rezultatele.) gemeni și 50% pentru gemenii DZ); cu toate acestea, ADN-ul poate să nu fie întotdeauna disponibil. Datele din chestionarul colectate de la gemeni sau de la părinții lor sunt, în general, suficient de precise dacă sunt incluse întrebări despre cât de des un geamăn a fost confundat cu co-geamănul lor de către părinți, profesori sau alți membri ai familiei și cât de similare fizic au apărut în copilărie. Această clasificare a zigozității este aproape la fel de precisă ca și testele care folosesc markeri genetici.

Până acum, am discutat concordanța pentru o variabilă discretă, cum ar fi leucemia sau schizofrenia, care este fie prezentă, fie absentă. Cu toate acestea, suntem adesea - interesați de determinarea concordanței pentru un fenotip continuu, cum ar fi tensiunea arterială. În acest caz, am reprezenta grafic datele pentru geamănul 1 în raport cu datele pentru geamănul 2 pentru toate perechile de gemeni și am calcula coeficientul de corelație intra-clasă *(r)* , care măsoară corelația valorilor identice, așa cum se vede în Fig. 16.2 . Coeficientul de corelație variază de la — 1 la + 1. Un coeficient de corelație de + 1 indică o corelație completă pozitivă, 0 indică nicio corelație și — 1 indică o corelație inversă completă. Dacă trasăm astfel de date pentru perechile gemene MZ și pentru perechile gemene DZ, așa cum se arată în Fig. 16.3 , ne-am aștepta să găsim o corelație mai puternică pentru gemenii MZ comparativ cu DZ

Fig. 16.2 Diagrame de dispersie care ilustrează corelația la gemeni pentru o variabilă continuă, cum ar fi tensiunea arterială sistolică. Acesta este de obicei rezumat ca un coeficient de corelație r^2 .

gemeni dacă fenotipul cantitativ este sub control genetic. Utilizarea fenotipurilor cantitative într-un design gemenesc clasic oferă posibilitatea de a estima o componentă genetică pur aditivă (datorită alelelor transmise la gene neobservate), o componentă reziduală (reflectând factori aleatori care nu sunt împărtășiți între gemeni) și fie o componentă de mediu comună, fie o componentă genetică (care reprezintă interacțiunea dintre alele la o singură genă). [8] Este important să ne dăm seama că aceste ultime două componente sunt confundate una cu cealaltă sub designul clasic de gemeni, în care sunt disponibile doar datele despre gemeni. Extinderea studiului pentru a include alți membri ai familiei gemenilor creează mai multe contraste, permițând astfel modelarea în continuare folosind instrumente statistice mai elaborate.

Tabelul 16.3 prezintă coeficienții de corelație pentru tensiunea arterială sistolică în rândul rudelor. Cel mai mare coeficient se vede la gemenii MZ; valorile pentru gemenii DZ și obișnuiți

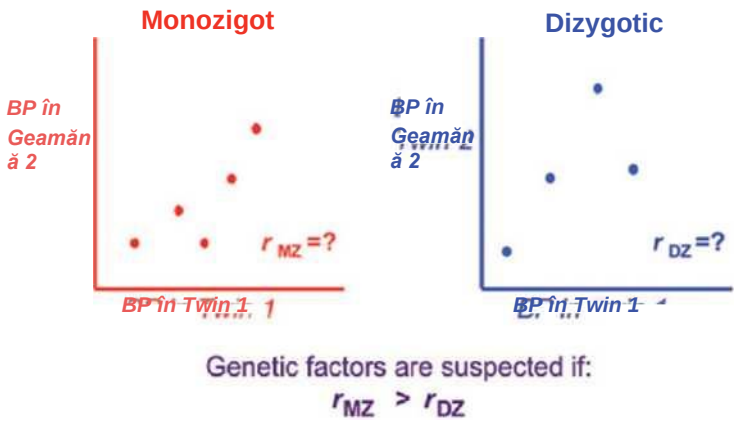


Fig. 16.3 Diagrame de dispersie care ilustrează corelația pentru variabile continue, cum ar fi tensiunea arterială *(TA)*, la gemeni monozigoți și dizigoți pentru a explora rolul etiologic al factorilor genetici în variabilele continue. Gemenii monozigoți ar trebui să aibă o corelație mai mare decât gemenii dizigoți.

TABELUL 16.3 **Corelația între rude pentru tensiunea arterială sistolică**

Rudele Comparate	Coeficienți de corelație
Gemeni monozigoți	0,55
Gemeni dizigoți	0,25
Frați	0,18
Părinți și urmași	0,34
Soții	0,07

Modificat din Feinleib M, Garrison MS, Borhani N, et al. Studii asupra hipertensiunii arteriale la gemeni. În: Paul O, ed. *Epidemiologia și controlul hipertensiunii arteriale.* New York: Grune și Stratton; 1975:3-20.

fraţii sunt apropiaţi. De asemenea, interesează faptul că practic nu există nicio corelaţie între soţi. O corelaţie puternică între soţi (care în general nu sunt înrudiţi biologic) ar sugera un rol pentru factorii de mediu. Cu toate acestea, o sugestie alternativă ar putea fi ca oamenii să caute persoane ca ei pentru căsătorie (numită „împerechere asortativă"). Astfel, persoanele supraponderale, de exemplu, pot căuta şi alte persoane supraponderale pentru căsătorie. Într-o astfel de situaţie, s-ar putea ajunge la o corelaţie mare a soţului pentru greutate sau indicele de masă corporală, iar acest lucru s-ar întâmpla chiar şi în condiţii care nu sunt determinate de mediu.

Un studiu amplu pe gemeni a fost raportat de Lichtenstein şi colegii săi în 2000. [13] Acest studiu a fost realizat pentru a estima contribuţiile relative ale factorilor de mediu şi genetici în cauzarea cancerului. Datele de la 44.788 de perechi de gemeni enumerate în registrele de gemeni suedez, danez şi finlandez au fost utilizate pentru a evalua riscurile de cancer la 28 de locuri anatomice la gemeni. Gemenii persoanelor cu cancer de stomac, colorectal, pulmonar, de sân şi de prostată au avut un risc crescut de a dezvolta acelaşi tip de cancer. Concluziile acestui studiu şi ale altor studii de cancer subliniază necesitatea de a lua în considerare efectele atât ale factorilor genetici, cât şi ale factorilor de mediu (şi interacţiunile acestora) în abordarea etiologiei diferitelor tipuri de cancer.

STUDII DE ADOPŢIE

Am spus că o problemă în interpretarea constatărilor din studiile pe gemeni este că chiar şi gemenii MZ care au aceeaşi constituţie genetică împărtăşesc şi o mare parte din mediul lor. În astfel de studii, este, prin urmare, dificil să se dezvăluie contribuţiile relative ale factorilor genetici şi de mediu la cauza bolii. O abordare comună este de a compara diferite grupuri de copii adoptaţi, părinţii adoptivi (sau membrii familiei) şi părinţii lor biologici. De exemplu, dacă ne interesează dacă schizofrenia este în primul rând genetică sau de mediu în origine, putem realiza un studiu folosind copii adoptaţi. Există trei contraste de bază:

1. Urmaşii părinţilor biologici normali crescuţi de părinţi adoptatori schizofrenici
2. Urmaşii părinţilor biologici normali crescuţi de părinţi adoptatori normali
3. Urmaşii părinţilor biologici schizofrenici crescuţi de părinţi adoptatori normali

Putem examina descendenții părinților biologici normali care sunt adoptați și crescuți de părinți schizofrenici. Dacă boala este de origine pur genetică, la ce ne-am aștepta ca riscul de schizofrenie să fie la acești copii adoptați? Ar trebui să aproximeze ceea ce se vede la restul populației deoarece mediul familial nu ar avea niciun efect în creșterea riscului. Dacă boala este în mare măsură de mediu , ne-am aștepta ca fiind crescut într-un mediu cu părinți adoptivi schizofrenici să crească riscul de schizofrenie la acești copii adoptați. Ca grup de control, am putea examina, de asemenea, descendenții părinților biologici normali crescuți de părinți adoptivi normali și ne-am aștepta ca aceștia să aibă rata populației de schizofrenie. Evident, pentru bolile cu prevalență scăzută, va fi greu de găsit părinți adoptatori afectați, așa că a treia opțiune este cel mai frecvent utilizată acolo unde copiii părinților biologici schizofrenici care au fost adoptați de părinți altfel normali sunt evaluați pentru risc crescut de îmbolnăvire.

Atunci când se interpretează datele din studiile de adopție, trebuie să se țină cont de anumiți factori. Prima este vârsta la care a avut loc adopția. De exemplu, dacă adopția a avut loc la sfârșitul copilăriei, o parte din mediul copilului poate fi influențată de părinții lor biologici. În mod ideal, am dori să studiem copiii care sunt adoptați la naștere. O altă problemă complicată este aceea că, după adopție, unii copii mențin relații cu părinții lor biologici, inclusiv vizite și alte expuneri la mediul părinților biologici, astfel încât separarea dintre mediul părinților biologici și cel al părinților adoptivi nu este completă.

Multe studii de adopție au fost efectuate în țările scandinave, care au registre excelente de boli, registre de adopție și sisteme de legare a înregistrărilor. Ca exemplu, Tabelul 16.4 prezintă date dintr-un studiu al schizofreniei efectuat de Kety și Ingraham în care au studiat ratele de schizofrenie la rudele biologice și adoptive ale copiilor adoptați. [14] Folosind date dintr-un registru național de adopție și din spitale de psihiatrie, au identificat 34 de adoptați care au devenit ulterior schizofrenici și, de asemenea, au identificat 34 de adoptați fără boli mintale grave. Ei au examinat apoi ratele de schizofrenie la biologic și la rudele adoptive ale adoptaților schizofrenici și a celor de control. Rata schizofreniei la rudele biologice ale adoptaților schizofrenici a fost de 5,0%, comparativ cu 0,4% la rudele biologice ale adoptaților fără boală psihică gravă. Descoperirile sugerează cu tărie o componentă genetică pentru etiologia schizofreniei.

Tabelul 16.5 prezintă coeficienții de corelație pentru agregarea tensiunii arteriale părinte-copil, comparând copiii biologici cu copiii adoptați. În mod clar, corelațiile sunt mult mai slabe (aproape de 0) pentru corelațiile dintre părinți și copiii adoptați decât corelațiile dintre părinți și copiii biologici. Descoperirile sugerează cu tărie o componentă genetică a tensiunii arteriale, o trăsătură cantitativă.

Tendințe temporale în incidența bolilor

Dacă observăm tendințe în timp ale riscului de îmbolnăvire, cu incidența fie în creștere, fie în scădere într-o perioadă relativ scurtă de timp, și dacă suntem convinși că tendința este reală, observația implică factori de mediu în cauzalizarea bolii. În mod clar, caracteristicile genetice ale populațiilor umane, în general, nu se schimbă pe perioade relativ scurte. Astfel, modificarea mortalității cauzate de boala coronariană (CHD) la bărbați din 1979 până în 2004 a fost observată în Fig. 16.4 se poate datora în primul rând modificărilor expunerii la factorii de mediu. (De asemenea, este posibil ca mortalitatea să fi scăzut din cauza îmbunătățirii îngrijirii medicale a pacienților cu CHD.)

Fig. 16.5 prezintă ratele de deces ajustate în funcție de vârstă pentru cancerul de stomac la bărbați din mai multe țări. Cea mai mare rată se observă în Japonia, iar ratele în Statele Unite sunt destul de scăzute. Sunt aceste diferențe reale? S-ar putea datora diferențelor de calitate a asistenței medicale sau de acces la îngrijirea medicală în diferite țări? S-ar putea datora diferențelor internaționale în ceea ce privește modul în care sunt completate certificatele de deces? Rezultatele altor studii sugerează că aceste diferențe sunt reale și probabil datorită diferențelor în prevalența unui factor de mediu cunoscut a fi o cauză necesară probabilă a cancerului de stomac, infecția *cu Helicobacter pylori* . (În plus, deoarece mortalitatea pentru cancerul de stomac este mare, aceste diferențe între țări reflectă probabil diferențe în incidența acestui cancer.)

Fig. 16.6 prezintă date comparabile pentru cancerul de sân la femei. Aici vedem că una dintre cele mai mici rate din lume este în Japonia. Sunt diferențe între țări

TABLE 16.4 Schizophrenia in Biologic and Adoptive Relatives of Adoptees Who Became Schizophrenic (National Study of Adoptees in Denmark)

	BIOLOGIC RELATIVES			ADOPTIVE RELATIVES		
		SCHIZOPHRENIC			SCHIZOPHRENIC	
	Total No.	No.	%	Total No.	No.	%
Adoptees who became schizophrenic (*N* = 34)	275	14	5.0	111	0	0
Control adoptees (no serious mental disease) (*N* = 34)	253	1	0.4	124	0	0

From Kety SS, Ingraham LJ. Genetic transmission and improved diagnosis of schizophrenia from pedigrees of adoptees. *J Psychiatr Res.* 1992;26:247-255.

TABELUL 16.5 Coeficienții de corelație pentru agregarea părinte-copil a tensiunii arteriale

	ÎNTRE PĂRINȚI ȘI	
	Copil biologic	Copil adoptat
sistolică	0,32 (*P* < 0,001)	0,09 (NS)
Diastolic	0,37 (*P* < .00l)	0,10 (NS)

NS, Nu este semnificativ.

Modificat din Biron P, Mongeau JG, Bertrand D. Agregarea familială a tensiunii arteriale la 558 de copii adoptați. *Can Med Assoc J.* 1976;115:773-774.

TABELUL 16.6 Rapoartele standardizate de mortalitate pentru cancerul de stomac la bărbații japonezi, Issei, Nisei și bărbații albi din SUA

Grup	Rata de mortalitate standardizată
bărbați japonezi	100
Issei [a]	72
Nisei [a]	38
bărbați albi din SUA	17

[a] Issei și Nisei sunt migranți japonezi din prima și, respectiv, din a doua generație.

De la Haenszel W, Kurihara M. Studii despre migranții japonezi: I. Mortalitatea prin cancer și alte boli printre japonezii din Statele Unite. *J Natl Cancer Inst.* 1968;40:43-68.

din cauza factorilor de mediu sau genetici? Din nou, - influențele mediului sunt probabil mai importante în etiologia cancerului de sân, chiar dacă se știe că unele gene cauzează această boală (de exemplu, *BRCA1* și *BRCA2),* dar aceste gene recunoscute nu pot explica o majoritate a variației riscului. [15,16]

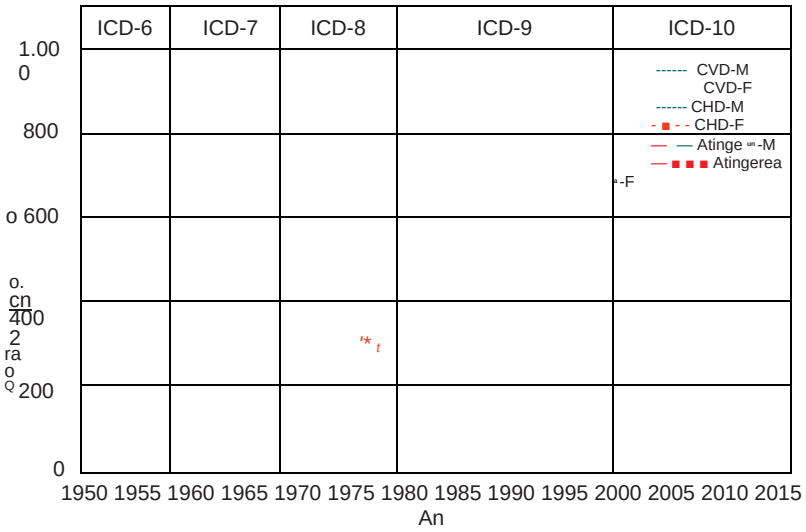
Cum putem separa contribuțiile relative ale factorilor genetici și de mediu la diferențele internaționale în ceea ce privește riscul de îmbolnăvire? Putem face acest lucru studiind migranții într-o manieră analogă cu cea descrisă tocmai pentru studierea adoptaților.

STUDII MIGRANTE

Să presupunem că un individ japonez care trăiește în Japonia – o țară cu un risc ridicat de cancer de stomac – se mută în Statele Unite, o țară cu un risc scăzut de cancer de stomac. Ce ne-am aștepta să se întâmple cu riscul acestei persoane de cancer de stomac? Dacă boala este în primul rând de origine genetică, ne-am aștepta ca riscul ridicat de cancer de stomac să fie menținut chiar și atunci când oamenii se mută dintr-o zonă cu risc ridicat într-o zonă cu risc scăzut. Cu toate acestea, dacă boala este în primul rând de mediu în de origine, ne-am aștepta ca, în timp, riscul pentru un astfel de grup de migranți să se îndrepte spre riscul mai scăzut al țării adoptive.

Tabelul 16.6 arată ratele standardizate de mortalitate (SMR) pentru cancerul de stomac la bărbații japonezi care locuiesc în Japonia, bărbații japonezi care au migrat în Statele Unite („Issei") și copiii migranților japonezi („Nisei") născuți în Statele Unite, în comparație cu SMR ale bărbaților albi din SUA. Vedem că SMR-urile se deplasează progresiv către SMR-ul inferior al bărbaților albi din SUA. Aceste date sugerează cu tărie că este implicată o componentă semnificativă de mediu. De exemplu, după cum sa menționat anterior, este bine cunoscut faptul că prevalența unei cauze importante de cancer de stomac, infecția *cu Helicobacter pylori* , variază de la o țară la alta. [17]

Cu toate acestea, ar trebui să ținem cont de faptul că atunci când oamenii migrează într-o altă țară, ei și familiile lor nu elimină imediat mediul din țara lor natală. Multe aspecte ale culturii lor originale sunt păstrate,



ªRaportul de comparabilitate 1,0502 se aplică (la deethratesreeorteein nitalstatisticspentru 197S7-1998.
Sursa:CDC/NCHS, National Vital atatisticSysfem, iMoralltyMultitP^aus^ofrC^th. Theea deto resastuduflythen?

Fig. 16.4 Ratele de mortalitate prin boli cardiovasculare *(BCV) ajustate în funcție de vârstă,* în funcție de sex, 1950-2014. *BCV,* boli cardiovasculare; *F,* femeie; *ICD,* Internațional
Clasificarea Bolilor; *M,* bărbat. (Din Mensah GA, Wei GS, Sorlie PD, et al. Declinul mortalității cardiovasculare: posibile cauze și implicații. *Circ Res.* 2017;120:366-380.)

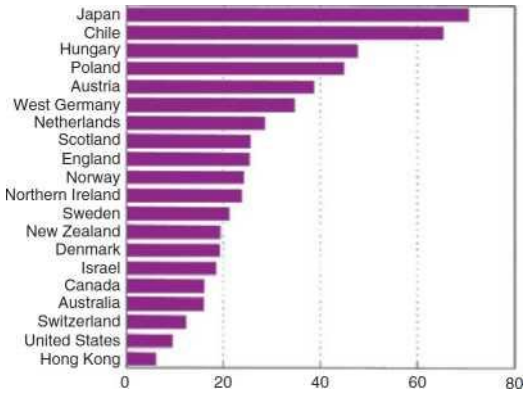


Fig. 16.5 Rate de deces ajustate în funcție de vârstă la 100.000 pentru cancerul de stomac în 20 de țări, bărbați, 1976-77. (Date de la Pagina HS, Asire AJ. *Rate și riscuri de cancer.* Ed. a 3-a. Washington, DC: US Government Printing Office; 1985, NIH Publication No. 85-691.)

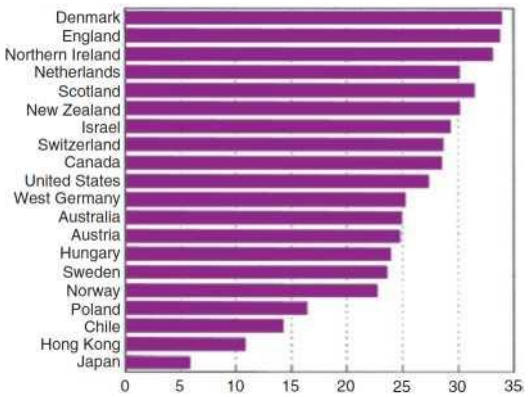


Fig. 16.6 Rate de deces ajustate în funcție de vârstă la 100.000 pentru cancerul de sân în 20 de țări, femei, 1976-77. (Date de la Pagina HS, Asire AJ. *Rate și riscuri de cancer.* Ed. a 3-a. Washington, DC: US Government Printing Office; 1985, NIH Publication No. 85-691.)

inclusiv anumite preferințe alimentare. Astfel, micromediul migrantului, în special caracteristicile de mediu legate de stilul de viață, sunt în general o combinație între țara de origine și cele din țara de adopție. Un alt aspect important este vârsta la care persoana a migrat; în interpretarea constatărilor din studiile privind migranții, este important să știm cât de mult din viața persoanei a petrecut în fiecare țară.

Să trecem la un alt exemplu. Riscul de scleroză multiplă s-a dovedit a fi legat de latitudine: cu cât distanța de la ecuator este mai mare, cu atât

riscul este mai mare. [18] Această observaţie este foarte intrigantă şi a stimulat multe cercetări. Cu toate acestea, rămân întrebări cu privire la măsura în care relaţia cu latitudinea este un rezultat al factorilor de mediu, precum şi despre modul în care putem determina ce factori de mediu ar putea fi implicaţi.

Studiile asupra persoanelor care au migrat din zone cu risc ridicat în zone cu risc scăzut sunt potrivite în mod ideal pentru a aborda unele dintre aceste întrebări. O ţară care s-a împrumutat frumos unui astfel de studiu este Israelul, care, după latitudine, este o ţară cu risc scăzut pentru scleroza multiplă. Israelul a avut valuri succesive de imigraţie în timpul secolului al XX-lea. Unii dintre migranţi proveneau din zone cu risc ridicat, cum ar fi latitudinile relativ nordice ale Statelor Unite, Canada şi Europa de Nord, în timp ce alţii proveneau din latitudini cu risc scăzut, mai aproape de ecuator, inclusiv zone din Africa de Nord şi Peninsula Arabă.

Tabelul 16.7 prezintă date pentru incidenţa sclerozei multiple la migranţii europeni, africani şi asiatici în Israel. Această boală nu este obişnuită; prin urmare, eşantionul este mic (doar 67 de cazuri la 668.880 de migranţi). Să ne uităm la ratele pentru migranţii africani şi asiatici care s-au mutat dintr-o zonă cu risc scăzut în alta. Riscul lor a rămas scăzut. Acum examinaţi datele pentru migranţii europeni care au migrat dintr-o zonă cu risc ridicat (Europa) într-o zonă cu risc scăzut (Israel). Europenii care au migrat înainte de vârsta de 15 ani (rândul de sus) au avut o rată scăzută, similară cu cea a migranţilor africani şi asiatici. Cu toate acestea, europenii care au migrat după vârsta de 15 ani au avut tendinţa de a păstra rata ridicată a ţării lor de origine. Aceste constatări sugerează că riscul de scleroză multiplă este determinat în copilărie, iar factorul critic este dacă anii copilăriei au fost petrecuţi într-o zonă cu risc ridicat sau într-o zonă cu risc scăzut. O persoană care şi-a petrecut anii copilăriei într-o zonă cu risc scăzut păstrează un risc scăzut; cel care şi-a petrecut anii copilăriei într-o zonă cu risc ridicat îşi păstrează un risc ridicat, chiar şi după migrarea ulterioară într-o zonă cu risc scăzut. Acest lucru sugerează că un eveniment din copilărie poate fi de importanţă în cauza sclerozei multiple.

Care sunt problemele cu studiile privind migranţii? În primul rând, migranţii nu sunt reprezentativi pentru populaţia ţărilor lor de origine. Prin urmare, trebuie să ne întrebăm ce factori de selecţie au determinat anumite persoane să migreze? De exemplu, persoanele care sunt grav bolnave sau cu handicap, în general, nu migrează. Alţi factori, inclusiv caracteristicile socioeconomice şi culturale, sunt, de asemenea, legaţi de ce persoane sunt susceptibile de a migra şi care nu. În consecinţă, având în vedere această problemă de selecţie, trebuie să ne întrebăm dacă putem compara în mod legitim ratele de cancer de stomac în rândul Issei şi Nisei cu ratele la nativ japonez. În al doilea rând, trebuie să ne întrebăm care era vârsta la migraţie. Câţi ani au petrecut migranţii în ţara de origine şi câţi în ţara adoptivă? În al treilea rând, ar trebui să ne amintim că migranţii nu elimină complet mediul din ţara lor de origine după ce migrează. Aceşti factori şi alţi factori trebuie luaţi în considerare în interpretarea rezultatelor studiilor privind migranţii. Există o paralelă evidentă cu studiile de adopţie şi, aşa cum se vede în Tabelul 16.8 , multe dintre problemele care apar în interpretarea constatărilor sunt similare pentru cele două tipuri de studii.

CUM SUNT UTILIZAȚI MARKERII GENETICI PENTRU HARTĂ GENELOR DE CONTROL RISCUL PENTRU BOLI, INCLUSIV BOLI COMPLEXE

Markerii genetici sunt variante ale secvenței ADN care pot fi tipizate direct. Markerii sunt transmisi de la

TABLE 16.7 **Incidence of Multiple Sclerosis (MS) per 100,000 Among European, African, and Asian Immigrants to Israel by Age at Immigration**

	INCIDENCE OF MS IN MIGRANTS	
Age at Immigration	**European**	**African and Asian**
<15 years	0.76	0.65
15-29 years	3.54	0.40
30-34 years	1.35	0.26

Modified from Alter M, Leibowitz U, Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. *Arch Neurol.* 1966;15:234-237.

TABLE 16.8 **Issues in Interpreting the Results of Adoption and Migrant Studies**

Adoption Studies	Migrant Studies
• Adoptees are highly selected. • Age at adoption varies. • Adoptees may retain various degrees of contact with their biologic parent(s).	• Migrants are highly selected. • Age at migration varies. • Migrants may retain many elements of their original environment, particularly those related to culture and lifestyle.

părinte la urmaşi în mod clar urmând modele mendeliane regulate, iar locaţiile cromozomiale ale markerilor genetici sunt în general cunoscute. Dacă markerul este polimorf în populaţie, atunci mulţi oameni vor purta una sau alta alele la marker şi vor exista un număr rezonabil de heterozigoţi şi ambii goţi homozi pentru markerii bialelici. În timp ce grupurile de sânge (cum ar fi grupa de sânge ABO) se califică drept marker genetic, cea mai comună formă de markeri genetici sunt polimorfismele cu un singur nucleotide (SNP). Majoritatea SNP-urilor nu au efecte fiziologice directe, dar o minoritate apar în regiunile de codificare sau de reglementare ale unei gene şi pot afecta direct susceptibilitatea unui individ la boală sau răspunsul la tratamente medicale.

Scopul final al studiilor de cartografiere este de a identifica genele asociate cu susceptibilitatea la o boală pentru a îmbunătăţi înţelegerea noastră asupra patogenezei bolii şi pentru a facilita dezvoltarea strategiilor preventive adecvate. Căutarea genelor de susceptibilitate la boli foloseşte două abordări principale:

1. Utilizarea studiilor de familie pentru a identifica *legătura* sau co- segregarea dintre un anumit marker şi o posibilă genă a bolii. [19] Comoştenirea markerilor genetici şi a bolii reprezintă dovezi convingătoare că o astfel de genă există în timp ce localizează gena potenţial cauzală într-o anumită regiune cromozomială. Cu toate acestea, dacă există mai multe gene care pot provoca aceeaşi boală, acestea ar prezenta dovezi de *eterogenitate a legăturii,* în cazul în care unele familii oferă dovezi ale legăturii cu un anumit marker, în timp ce altele nu.
2. Căutaţi o *asociere* între o alelă marker şi o boală folosind mostre de persoane neînrudite.

În timp ce chiar şi dovezile puternice de asociere rămân dovezi oarecum mai puţin convingătoare ale cauzalităţii directe, iar astfel de dovezi sunt supuse unei posibile confuzii din cauza eterogenităţii în cadrul eşantionului, metodele de testare a asocierii statistice dintre boală şi markerii genetici se bazează pe modelele de studii epidemiologice convenţionale şi sunt uşor de implementat.

Analiza legăturilor în studiile familiei

După cum am menţionat mai devreme, atunci când o persoană are o anumită boală, este valoros să-i examinăm rudele de gradul întâi pentru a verifica o prevalenţă a bolii mai mare decât se aştepta. Excesul de risc la rudele de gradul I sugerează (deşi nu dovedeşte) existenţa unei componente genetice. De asemenea, este posibil să se examineze familiile cu risc ridicat, cum ar fi pedigree-ul prezentat în Fig. 16.7 , care prezintă o familie multiplex cu retinoblastom de-a lungul a patru generaţii succesive. Astfel de pedigree nu numai că oferă o imagine vizuală a naturii familiale a acestei boli, dar pot fi, de asemenea, utilizate pentru a mapa gena bolii prin testarea *co-segregării* cu un marker genetic (sau mai mulţi markeri, ca într-o scanare la nivelul genomului). În mod clar, această familie este probabil să reflecte un risc de control al genei autosomal dominante. Reţineţi că acest pedigree special demonstrează, de asemenea, că, chiar şi în familiile cu risc ridicat, boala poate sări peste generaţii şi poate fi transmisă de indivizi *(masculi din a treia generaţie care au un descendent feminin cu boală)* care nu sunt afectaţi ei înşişi (denumit în general „penetranţă incompletă" a genei presupusei boli).

Presupunând că gena bolii are o mutaţie rară,

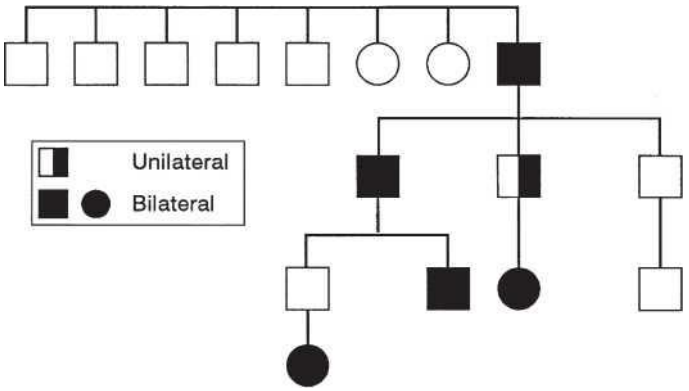


Fig. 16.7 Pedigree of family reported with retinoblastoma occurring in four successive generations. *Squares*, Men; *circles*, women. (From Migdal C. Retinoblastoma occurring in four successive generations. *Br J Ophthalmol.* 1976;60:151-152.)

autozomal dominantă, care cauzează retinoblastom, legătura

poate fi testată între un marker genetic şi gena ipotetică a bolii. *Analizele de legare* caută să determine dacă alelele din doi loci (locul bolii ipotetic şi un marker genetic) se segregă împreună într-o familie şi sunt transmise ca unitate de la părinte la copil. Genele apropiate fizic una de cealaltă pe acelaşi cromo unele (adică cele două gene legate) vor tinde să fie transmise împreună; adică se vor co-segrega. Legătura genetică poate fi identificată doar prin studii de familie şi, în general, necesită familii cu mai multe generaţii cu mulţi indivizi afectaţi (numite familii multiple). Unele informaţii despre legături pot fi obţinute de la familiile nucleare (doi părinţi şi mai mulţi fraţi completi) dacă doi sau mai mulţi dintre urmaşi sunt afectaţi. Cu toate acestea, chiar şi atunci când legătura este demonstrată în unele familii, este posibil să nu prezinte nicio dovadă de legătură în alte familii dacă două gene diferite controlează riscul; adică dacă există eterogenitate de legătură. Mai mult, cazurile de boală din familiile multiplex necesare pentru analiza legăturii nu sunt pe deplin reprezentative pentru toate cazurile de boală. Legătura aruncă adesea lumină asupra mecanismelor biologice care stau la baza transmiterii şi patogenezei bolii. De exemplu, a fost caracterizată gena cauzală pentru tulburarea polichistică a rinichilor, o boală autosomal dominantă. După cum se vede în familia prezentată în Fig. 16.8 , alela 1 prezintă dovezi ale legăturii cu boala şi este observată la tată şi doi dintre urmaşii săi, toţi fiind afectaţi. În cazul fibrozei chistice (Fig. 16.9), o afecţiune autosomal recesivă, varianta cauzală trebuie moştenită atât de la tată, cât şi de la mamă. Astfel, boala nu se vede la niciunul dintre părinţi, ci doar la copilul care are ambele alele.

STUDII DE ASOCIATIE

Similar cu abordarea de testare pentru agregarea familială a bolii, putem testa, de asemenea, o asociere între un SNP şi o boală (sau un fenotip continuu). Acest test de asociere este acelaşi cu cel folosit în epidemiologia tradiţională, dar alela sau genotipul markerului genetic devine expunerea de interes. Putem testa asocierea cu o singură genă sau cu un set de gene cunoscute a fi potenţial asociate (gene candidate) sau agnostic în întregul genom (la nivelul întregului genom). Fezabilitatea studierii întregului genom pentru a identifica asociaţiile genetice, sub forma unor studii de asociere la nivel de genom (GWAS), a schimbat abordarea generală pentru studierea asociilor dintre markerii genetici (cel mai adesea SNP) şi boală. În abordarea GWAS, folosind 1 până la 5 milioane de SNP-uri, căutăm regiuni ale genomului puternic asociate cu o boală (şi, prin urmare, susceptibile de a găzdui o genă cauzală), dar SNP-urile individuale care produc dovezi de asociere nu sunt, în general, direct cauzale şi cel mai adesea ele.

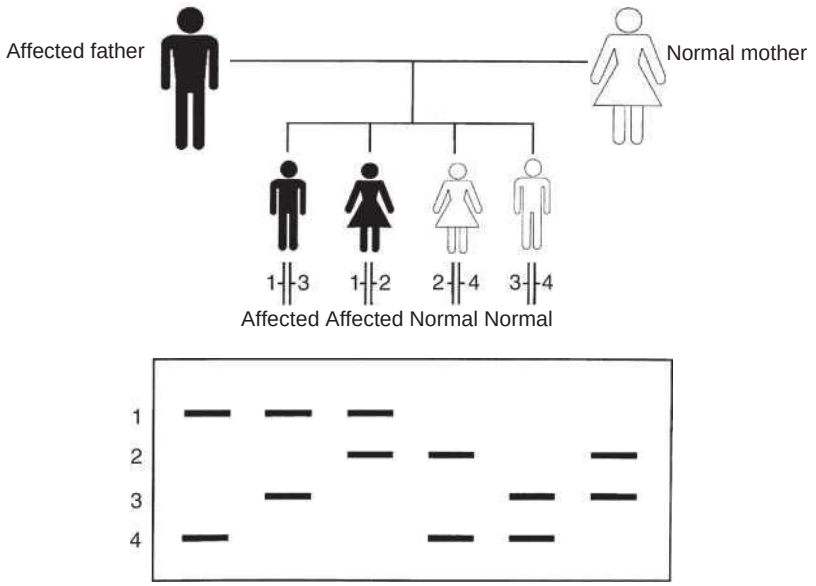


Fig. 16.8 DNA analysis of autosomal dominant disorders. Example: Polycystic kidney disorder. (From Taylor HA, Schroer RJ, Phelan MC, et al. *Counseling Aids for Geneticists.* 2nd ed. Greenwood, SC: Greenwood Genetic Center; 1989.)

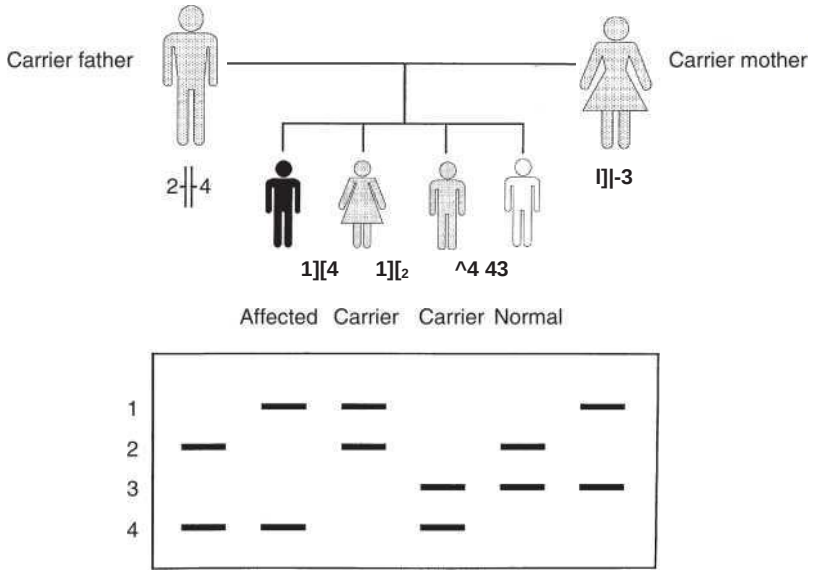


Fig. 16.9 DNA analysis of autosomal recessive disorders. Example: Cystic fibrosis. (From Taylor HA, Schroer RJ, Phelan MC, et al. *Counseling Aids for Geneticists.* 2nd ed. Greenwood, SC: Greenwood Genetic Center; 1989.)

sunt în regiuni necodificatoare ale genomului. Cu toate acestea, aceste SNP-uri semnificative pot fi corelate cu unele alele cu risc ridicat neobservate la o genă cauzală necunoscută şi pot fi încă utile în cartografierea genelor din apropiere care controlează riscul. GWAS au devenit posibile în ultimii 10 ani sau cam asa ceva, în mare parte datorită progreselor tehnologice în genotipizarea SNP; acestea au fost utilizate pe scară largă pentru o varietate de boli comune în care se ştie că gene multiple şi unii factori de risc de mediu joacă un rol în cauzarea bolii. [20,21] Premisa care stă la baza GWAS este că SNP-urile obişnuite împrăştiate în întregul genom pot „eticheta" haplotipurile cu suficientă acurateţe pentru a dezvălui corelaţiile dintre SNP-urile observate şi genele cauzale neobservate atunci când sunt analizate în conformitate cu designul tradiţional caz-control sau studiu de cohortă. Statistica testului (de obicei un test chi-pătrat sau un model de regresie logistică, subiecte care nu sunt acoperite în acest text) este simplă şi diferenţele semnificative de genotip sau frecvenţă alelelor între grupurile de cazuri şi controale ar trebui să dezvăluie diferenţe semnificative care reflectă fie o asociere directă sau indirectă între un marker şi o genă cauzală necunoscută. Deoarece numărul de SNP-uri utilizate în GWAS este mare (iniţial cel puţin 100.000 de SNP, dar acum de obicei 1 până la 2,5 milioane de SNP-uri per persoană într-un studiu), valoarea critică convenţională a erorii alfa (valoarea P) de 5% pentru fiecare SNP nu mai este adecvată, deoarece se fac atât de multe teste în fiecare studiu. Pentru a minimiza rata rezultatelor fals pozitive, un nivel de semnificaţie la nivelul întregului genom este stabilit la $P = 5*10^{-7} - 5*10^{-8}$.

Multe dintre problemele de metodologie şi interpretarea rezultatelor abordate în capitolele anterioare se aplică asociilor dintre boli şi markeri genetici. Aceasta include părtiniri (selecţie, informaţii) şi confuzie. Un factor de confuzie important pentru studiile de asociere genetică este ascendenţa. Ştim că, în ciuda asemănărilor genetice dintre indivizi (> 99%), există diferenţe de frecvenţă alelelor între oameni care provin din diferite părţi ale lumii, datorită variaţiei naturale între sub-populaţii umane, sau eventual presiunilor selective sau de mediu prezente de-a lungul istoriei diferitelor subpopulaţii. Astfel, ascendenţa poate fi asociată atât cu expunerea (frecvenţa alelelor sau genotipului), cât şi cu rezultatul bolii şi, astfel, poate confunda rezultatele studiului. Există metode pentru a aborda acest factor de confuzie important, care poate include o simplă stratificare prin ascendenţă auto-raportată sau estimarea procentului de ascendenţă a fiecărei persoane pe baza markerilor genetici, inclusiv pe cel din modelul statistic. Selectarea controalelor adecvate este întotdeauna importantă . Când ni se prezintă o listă de asocieri cu o boală şi un marker genetic (grup de sânge sau

SNP),

ar trebui să ne întrebăm cum s-au ajuns la concluziile referitoare la astfel de asocieri şi ce grupuri de comparaţie au fost folosite? Astfel, problemele metodologice discutate în capitolele anterioare în contextul diferitelor tipuri de proiecte de studii epidemiologice sunt extrem de relevante atunci când se investighează modalităţile în care factorii genetici se leagă de aceste boli.

În ciuda limitărilor lor, s-au realizat multe prin GWAS. De la prima descoperire bazată pe GWAS a asocierii genei factorului complement H (CFH) şi degenerescenţa maculară legată de vârstă, [22] au fost identificate peste 2.000 de asocieri robuste între gene şi boli complexe. [23] Prin combinarea mai multor studii, este acum clar că mai multe gene influenţează riscul majorităţii bolilor complexe care reprezintă sarcini majore pentru sănătatea publică. [20] Aceşti factori de risc genetici replicaţi ar trebui să fie utili în îmbunătăţirea predicţiei riscului (la nivel larg), clasificării diagnosticului şi, eventual, dezvoltarea medicamentelor (atât pentru eficacitatea potenţială, cât şi pentru a minimiza evenimentele adverse). Acest progres a generat entuziasm cu privire la medicina de precizie, unde informaţiile genetice pot ghida medicina clinică (vezi mai jos). Recent, Khoury şi Evans [24] a pledat pentru un accent similar asupra dezvoltării „prevenirii cu precizie", - caracterizată prin strategii care dezvoltă rolul şi importanţa geneticii în sănătatea publică.

Interacţiunea dintre factorii de risc genetici şi de mediu

Trebuie abordată şi chestiunea susceptibilităţii genetice la factorii de mediu şi a posibilităţii de interacţiune între aceştia. În În capitolul 14 , am discutat studiul lui Grant şi Dawson care descrie o asociere a vârstei mai timpurii la debutul consumului de alcool cu prevalenţa abuzului de alcool pe viaţă (Fig. 16.10). După cum se vede în Fig. 16.11 , când subiecţii au fost împărţiţi în cei cu antecedente familiale pozitive de alcoolism şi cei cu antecedente familiale negative, relaţia generală a menţinut în continuare, deşi prevalenţa a fost mai mare în rândul celor cu antecedente familiale pozitive. [25] Această observaţie sugerează că, deşi relaţia observată între riscul de abuz de alcool de-a lungul vieţii şi vârsta la iniţierea consumului de alcool poate reflecta influenţe ale mediului, efectul istoricului familial sugerează fie o interacţiune cu factori genetici, fie o anumită influenţă a creşterii copiilor legate de antecedentele familiale de abuz de alcool.

Un exemplu de potenţială interacţiune genă-mediu implică fumatul şi mutaţia factorului V Leiden. Fumatul este un factor de risc cunoscut pentru infarctul miocardic (IM), iar factorul V Leiden este o anomalie ereditară frecventă care afectează

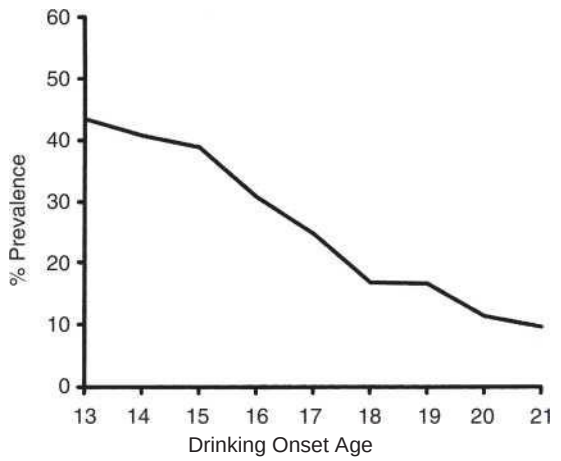


Fig. 16.10 Prevalence of lifetime alcohol dependence by ageatdrinking onset. (Modified from Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Substance Abuse.* 1997;9:103-110.)

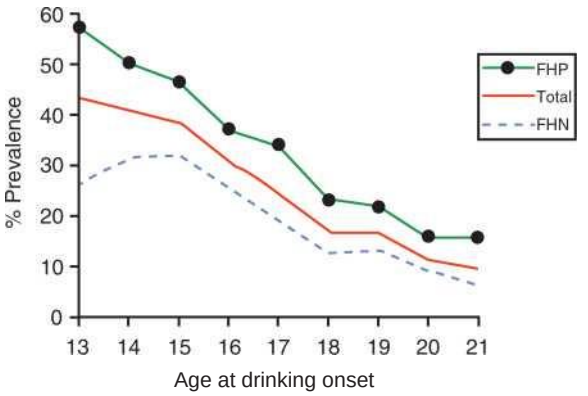


Fig. 16.11 Prevalence of lifetime alcohol dependence by ageaad rinking onset and family history of alcoholism. *FHN*, Family history negative; *FHP*, family history positive. (Modified from Grant BF. The impact of a family history of alcoholism on the relationship between age at onset of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Alcohol Health Res World.* 1998;22:144-147.)

coagularea sângelui şi creşte riscul de tromboză venoasă. Rosendaal şi colegii săi au efectuat un studiu de caz-control bazat pe populaţie pe 472 de femei tinere, inclusiv 84 care au avut un IM înainte de vârsta de 45 de ani.[26] Mutaţia factorului V Leiden a fost mai răspândită în grupul de cazuri de MI, cu un raport de şanse crescut de 2,4 în comparaţie cu cei fără această mutaţie. Cu toate acestea, atunci când luăm în considerare atât statutul de fumat, cât şi statutul de purtător, există o sugestie de interacţiune statistică între fumat şi factorul V Leiden, aşa cum este ilustrat în tabel. 16.9 . În special, femeile care nu sunt purtătoare care au fumat au prezentat un coeficient de şanse de 9 ori mai mare de a avea un IM prematur, dar femeile purtătoare care au fumat au fost de 32 de ori mai multe şanse de a avea un IM prematur în comparaţie cu acele femei care nu au fumat şi nu au fost purtătoare. Deoarece efectele combinate estimate ale genotipului şi fumatului au depăşit cu mult ceea ce s-ar fi aşteptat fie într-un model multiplicativ, fie într-un model aditiv, aceste constatări sugerează interacţiune statistică (sau abatere de la o simplă combinaţie a efectelor marginale ale genotipului şi expunerilor de mediu). Deşi acest tip de analiză este intrigant, este adesea imposibil de spus definitiv dacă o astfel de interacţiune statistică reprezintă adevărate interacţiuni biologice (de exemplu, relaţii sinergice sau antagoniste între efectele factorilor de risc genetici şi de mediu). [27] Există totuşi plauzibilitate biologică pentru fiecare dintre aceste expuneri, iar interacţiunea lor este, de asemenea, plauzibilă din punct de vedere biologic. Detectarea interacţiunii genă-mediu necesită întotdeauna dimensiuni mai mari ale eşantioanelor, iar confirmarea existenţei acesteia în rândul populaţiilor se poate dovedi dificilă, deoarece frecvenţele alelelor şi ratele de expunere pot diferi în funcţie de populaţie, aşa cum a discutat de Aschard. [28]

În 1995, Brennan şi colegii săi au raportat un studiu despre fumatul de ţigară şi cancerul cu celule scuamoase la cap şi gât. [29] Ei au descoperit că la pacienţii cu cancer invaziv al capului şi gâtului, fumatul a fost asociat cu o creştere semnificativă a mutaţiilor genei p53, care este în mod normal un supresor tumoral. Este posibil ca astfel de mutaţii să contribuie atât la apariţia, cât şi la creşterea cancerelor. Anchetatorii au studiat probe de tumori de la 127 de pacienti cu cancer de cap si gat si au descoperit mutatii p53 la 42% (54 din 127) dintre pacienti. Pacienţii care au fumat cel puţin un pachet pe zi timp de cel puţin 20 de ani au avut mai mult de două ori mai multe şanse de a avea mutaţii în p53 decât pacienţii care erau nefumători. Pacienţii care au fumat şi au băut mai mult de 1 oz de alcool tare pe zi au avut de 3,5 ori mai multe şanse de a avea mutaţii în p53 decât pacienţii care nici nu au fumat şi nici nu au băut. După cum se vede în Fig. 16.12 , mutaţiile p53 au fost găsite la 58% dintre pacienţii care au fumat şi au băut; la 33% dintre pacienţii care au fumat, dar nu au băut; iar la 17% dintre pacienţii care nici nu au fumat şi nici nu au băut. Mai mult, tipul de mutaţie găsit la pacienţii care nici nu au fumat şi nici nu au băut părea să fie mai degrabă endogen decât cauzat de mutageni din mediu (adică, exogeni). Descoperirile sugerează că fumatul poate tinde să inactiveze gena supresoare tumorală p53 şi, astfel, să ofere o bază moleculară pentru relaţia bine-cunoscută dintre fumatul de ţigară şi cancerul de cap şi gât.

TABLE 16.9 Association of Smoking and Factor V Leiden on Risk of Myocardial Infarction in Young Women

Odds Ratio (95% CI)	FACTOR V GENOTYPE	
Current Smoker	**Wildtype**	**Leiden**
No	1.0 (ref)	1.1 (0.1, 8.5)
Yes	9.0 (5.1, 15.7)	32.0 (7.7, 133)

The risk of myocardial infarction is elevated in young women who smoke but is greatest in those with the factor V Leiden genotype. This statistical interaction between genotype and environment exceeds what would be expected by genetics or environment alone (OR = 32).

CI, Confidence Interval.

From Austin MA, Schwartz SM. Cardiovascular disease. In: Costa LG, Eaton DL, eds. *Gene-Environment Interactions: Fundamentals of Ecogenetics.* Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2006. Modified from Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood.* 1997; 89:2817-2821.

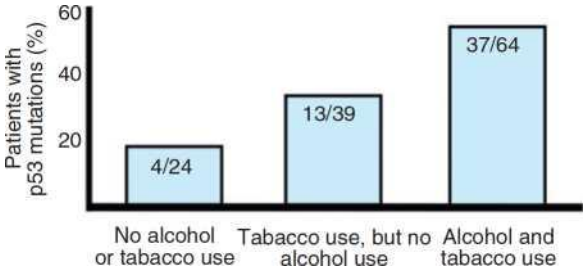


Fig. 16.12 Asocierea mutațiilor genei p53 cu fumatul de țigară și consumul de alcool la 129 de pacienți cu c^r^rCmom cu celule scuamoase ale capului și gâtului. (De la Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, și colab. Asociația dintre fumatul de țigară și mutația genei p53 în carcinomul cu celule scuamoase al capului și gâtului. *N Engl J Med.* 1995;332:712-717.)

Un alt pas în această abordare este identificarea unui defect genetic specific care este asociat cu o anumită - expunere a mediului. Un exemplu este văzut în descoperirile care leagă un defect specific al genei p53 de expunerea la aflatoxină la pacienții cu carcinom hepatocelular (HCC). În capitolul 14 , se discută sinergismul pozitiv al expunerii virusului hepatitei B (VHB) și aflatoxinei B_1 în creșterea riscului de HCC. Pentru a determina dacă frecvența unei mutații specifice în gena supresoare a tumorii p53 (o mutație „hot spot" la codonul 249) a fost legată de riscul legat de expunerea la aflatoxină, Bressac și colegii au analizat probe de HCC din 14 țări. [30] Mutația a fost găsită în 17% (12/72) din probele tumorale din patru țări din Africa de Sud și coasta de sud-est a Asiei, dar în niciuna dintre cele 95 de probe din alte locații geografice, inclusiv America de Nord, Europa, Orientul Mijlociu și Japonia. Cele patru țări în care a fost găsită mutația, China, Vietnam, Africa de Sud și Mozambic, au cea mai mare incidență a HCC din lume și au un climat similar cald și umed, care favorizează creșterea mucegaiurilor producătoare de aflatoxină. Rata de purtare a VHB a fost ridicată, dar nu a variat semnificativ între țările studiate. Cu toate acestea, riscul de expunere la aflatoxine a variat între aceste țări și s-a constatat că prezența mutației se corelează cu riscul de expunere la aflatoxine.

Un sprijin suplimentar pentru aceste constatări a fost oferit de Aguilar și colegii săi, care au studiat mostre de ficat normal din trei zone geografice care au variat în ceea ce privește prevalența expunerii la aflatoxină: niveluri neglijabile (Statele Unite), niveluri scăzute (Thailanda) și niveluri ridicate (Qidong, China). [31] Frecvența mutației a fost paralelă cu nivelul de expunere la aflatoxina B_1, sugerând că aflatoxina are un rol cauzal și probabil precoce în dezvoltarea tumorilor hepatice.

Astfel, studiile care combină metode epidemiologice și moleculare se pot dovedi neprețuite în confirmarea rolului etiologic pentru anumiți agenți de mediu prin demonstrarea efectelor specifice ale genelor. Mai mult, astfel de studii pot sugera, de asemenea, căi și mecanisme biologice care pot fi implicate în dezvoltarea anumitor tipuri de cancer și alte boli. Cu toate acestea, studiile epidemiologice și moleculare combinate pot ajuta, de asemenea, la determinarea faptului că o boală nu este cauzată în principal de factori de mediu. De exemplu, Harris a subliniat că natura exactă a mutației p53 poate fi valoroasă pentru a indica faptul că un anumit cancer nu a rezultat dintr-un cancer de mediu, ci a fost cauzat de mutageneza endogenă, așa cum s-a observat în studiul tocmai descris, a pacienților cu cancer de cap și gât care nu erau băutori și nefumători. [32] Mutațiile liniei germinale în p53 pot indica, de asemenea, că o persoană are o susceptibilitate crescută la cancer, așa cum a propus inițial de Knudson în 1971. [33]

Cu toate acestea, trebuie amintit că puterea statistică de a detecta efectele genelor-mediu va necesita, în general, dimensiuni mult mai mari ale eșantionului în comparație cu ceea ce este necesar pentru a detecta efectele marginale fie ale factorului de risc genetic, fie ale factorului de risc de mediu. [28] Regula generală este că este necesară o creștere de patru ori a dimensiunii eșantionului pentru a detecta interacțiunile și, uneori, chiar și formele simple de interacțiune pot fi dificil de confirmat în seturile de date reale. Acest lucru este valabil mai ales atunci când există o eroare substanțială în măsurarea factorului de risc de mediu. Totuși, dacă se pot obține dovezi ale interacțiunii genă-mediu, ar deschide noi oportunități pentru intervenția în sănătatea publică, deoarece modificarea factorilor de risc de mediu este mult mai ușoară decât modificarea structurii genetice a unei populații.

Medicina de precizie

Tehnologia de secvențiere conduce acum epoca actuală a epidemiologiei genetice. Secvențierea are avantajul de a identifica **toate** variantele dintr-o anumită regiune a genomului (adică, variante rare și de joasă frecvență de nucleotidă, precum și SNP-uri comune de marcare). Această nouă fază a fost condusă de două forțe: (1)

progresele în tehnologia paralelă masivă sau de „secvenţiere de generaţie următoare", care devine accesibilă chiar şi pentru dimensiunile eşantioanelor observate în studiile epidemiologice şi (2) finalizarea iminentă a analizelor GWAS combinate pentru multe (dacă nu majoritatea) bolilor complexe din studiile mari, care au identificat numeroase gene care influenţează semnificativ. Nu ne-am atins obiectivul de a înţelege pe deplin bolile complexe (şi s-ar putea să fim departe de asta) dacă căile cauzale implică gene mecanice ale genei şi interacţiuni genă-mediu. Am trecut de la identificarea iniţială a dublei helix la mijlocul secolului al XX-lea la capacitatea de a secvenţiona întregul genom al multor indivizi în primul sfert al secolului al XXI-lea.

Secvenţierea întregului genom este deosebit de interesantă datorită promisiunii sale de aprofundare a înţelegerii genelor şi pentru potenţialul său de a facilita dezvoltarea „tratamentelor personalizate" ale pacienţilor individuali. Am discutat anterior unele limitări ale studiilor randomizate în dezvoltarea de noi modalităţi de tratament, în special pentru că studiile se ocupă, în general, de grupuri mai degrabă decât de indivizi şi, prin urmare, estimează de obicei efectele medii. Prin urmare, după cum s-a subliniat mai devreme, rezultatele studiului sunt adesea oferite pentru grupuri şi îl lasă pe medicul curant fără informaţii cu privire la cât de probabil este ca o anumită persoană pe care o tratează să beneficieze de noul medicament sau dacă pacientul va dezvolta reacţii adverse grave din acesta. Cu toate acestea, odată cu apariţia noii ere actuale în genetica umană, speranţa a fost că vom fi capabili să dezvoltăm terapii care sunt personalizate pentru pacientul individual, pe baza caracteristicilor genomului său. De exemplu, medicamentul clopidogrel este utilizat după plasarea unui stent coronarian în urma unui atac de cord. Clopidogrelul scade activitatea trombocitelor, ceea ce reduce riscul unui atac de cord. Pierderea funcţiei variantelor genetice din gena CYP2C19 are ca rezultat scăderea producţiei de metaboliţi şi este asociată cu riscul crescut de atac de cord ulterior, [34,35.] chiar şi atunci când pacienţii sunt trataţi cu clopidogrel. Cu toate acestea, ajustarea dozei de clopidogrel la pacienţii care au aceste alele CYP2C19 (care se găsesc la aproape o treime din populaţia generală din SUA) sau schimbarea medicamentului cu un alt medicament scade riscul de atacuri de cord ulterioare, similar cu nivelul pacienţilor fără aceste alele. [36-38] Astfel, informaţiile genetice generate de la populaţii pot fi utilizate pentru a trata pacientul individual.

Perspective pentru viitor

În ciuda entuziasmului care însoţeşte secvenţierea genomului uman şi a rezultatelor studiilor la nivelul întregului genom descrise mai devreme, pentru majoritatea bolilor complexe (în care au fost implicaţi atât factori genetici, cât şi factori de mediu), datele actuale nu sunt încă suficiente pentru a delimita în mod specific modul în care genele controlează riscul. Înţelegerea îmbunătăţită a modificărilor moleculare în cancer care rezultă din studiile modificărilor genetice în celulele canceroase ar trebui să ne îmbunătăţească înţelegerea modului în care indivizii pot varia în susceptibilitatea lor la cancer şi să faciliteze dezvoltarea de terapii specifice pentru căile biologice implicate în diferite tumori. Astfel de terapii „ţintite" sau „individualizate" pot ajuta la înţelegerea şi tratarea subgrupurilor de tumori specifice ţesuturilor. Prin ţintirea căilor moleculare specifice implicate în diferite tumori, precum şi punctele în care celulele tumorale pot fi deosebit de vulnerabile la anumite terapii, tratamentul individualizat ar trebui să devină mai eficient. Un astfel de tratament ar putea avea, de asemenea, efecte secundare mai puţine şi mai puţin severe decât terapiile convenţionale, care nu sunt specifice în efectele lor citotoxice şi afectează atât celulele anormale, cât şi cele normale.

Childs a articulat un concept care cuprinde nu numai caracteristicile diferite ale tumorilor diferite din punct de vedere histologic, ci şi caracteristicile genetice şi de mediu unice ale oamenilor care ar fi putut duce la o capacitate vulnerabilă la astfel de tumori. [39] Ca rezultat, ceea ce ar putea părea la prima vedere a fi aceeaşi boală care apare la indivizi diferiţi ar trebui poate fi considerat boli diferite cu acelaşi fenotip, deoarece boala la o persoană este un „pachet" de anomalii fizice, de laborator şi alte anomalii, combinate cu un set unic de factori gazdă determinaţi genetic şi de mediu care influenţează susceptibilitatea generală. Aceste susceptibilitati pot include adesea factori sociali si psihologici pe langa factorii de mediu recunoscuti. Aceşti factori pot fi operaţi la nivelul individului, familiei, comunităţii sau al unui alt grup social larg. Deşi această combinaţie va diferi de la un individ la altul, prin definiţiile şi clasificările actuale ale bolii, mulţi indivizi pot părea că au aceeaşi boală. Integrarea cunoştinţelor din toate aceste domenii divergente poate

oferi fundamentul pentru detectarea mai devreme a persoanelor cu risc ridicat şi ar putea duce la măsuri mai eficiente de prevenire în următorii ani.

În 2000, Childs şi Valle au scris:

Semnele şi simptomele unui pacient de astăzi s-ar putea să fi fost modelate în matricea de dezvoltare şi maturizare a trecutului. Şi când facem această caracterizare, discernem individualitatea şi eterogenitatea a ceea ce îi dăm numele unei boli. ...

În medicină avem dificultăţi în a accepta acest tip de individualitate. Când vedem un pacient, ne gândim mai întâi la numele unei boli şi apoi la variaţia exprimată la pacient. Acest mod de gândire este tipologic şi trebuie să fie distins de gândirea „populaţională" în care o populaţie, să zicem, de pacienţi cu „aceeaşi" boală, este formată din indivizi variabili. [40]

Dalton şi Friend au publicat o prezentare schematică a naturii ciclice a procesului de încorporare a noilor cunoştinţe în terapii care sunt individualizate pentru fiecare pacient (Fig. 16.13) şi procesul este descris în legenda de la această figură. [41] Deşi această abordare

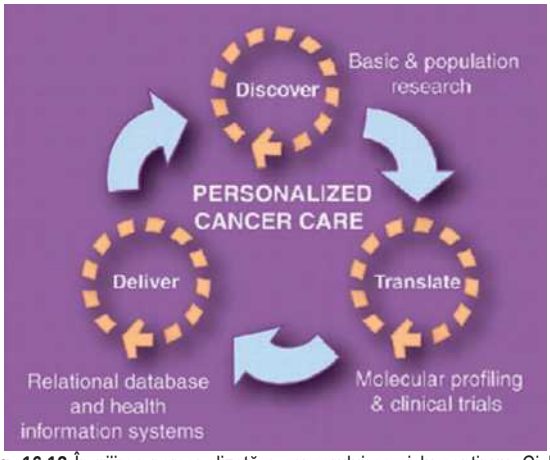


Fig. 16.13 Îngrijirea personalizată a cancerului ca ciclu continuu. Ciclul începe cu descoperirea unor modificări moleculare specifice în tumori care sunt apoi legate de rezultatele specifice ale pacientului în studiile clinice. Capacitatea de a capta profiluri moleculare și informații clinice la nivelul pacienților individuali permite traducerea informațiilor într-o îngrijire mai personalizată a cancerului. Bazele de date relaționale disponibile și sistemele de informații privind sănătatea asigură livrarea mai informată a terapiilor pentru cancer viitorilor pacienți; poate ghida si descoperirea de noi terapii. (De la Dalton WS, Friend SH. Cancer biomarkers—o invitation to table. *Science.* 2006;312:1165-1168.)

are un mare potenţial, beneficiile sale nu au fost încă realizate pe scară largă în tratamentul celor mai complexe boli. Cu toate acestea, noile tehnologii la nivel molecular şi genetic este probabil să aibă efecte profunde asupra îngrijirii sănătăţii şi asupra dezvoltării *„medicinei personalizate"*, care va include noi abordări pentru prevenirea şi tratamentul bolilor care vor fi posibile prin progresele tehnice şi prin integrarea de noi informaţii derivate din diferite discipline biologice şi sociologice.

Concluzie

Acest capitol a descris unele dintre abordările epidemiologice utilizate pentru a evalua contribuţiile relative ale factorilor genetici şi de mediu în cauzarea bolilor umane. Legătura dintre epidemiologie şi genetică a devenit din ce în ce mai recunoscută şi a apărut un domeniu numit *epidemiologie genetică* . [19] Au fost publicate discuţii excelente cu privire la impactul erei genomice asupra cercetării epidemiologice. [42,43]

Majoritatea studiilor epidemiologice sunt direcţionate către identificarea factorilor de mediu în controlul riscului de îmbolnăvire, dar atunci când se proiectează şi se efectuează studii şi se interpretează rezultatele acestora, este important să se ţină seama de faptul că indivizii din studiile epidemiologice diferă nu numai în ceea ce priveşte expunerile la mediu, ci şi în structura lor genetică, iar acest lucru influenţează şi riscul. Atunci când este cazul, studiile epidemiologice ale factorilor de risc, inclusiv caz-control şi alte proiecte de studii, ar trebui extinse pentru a include colectarea istoricelor familiale şi obţinerea de probe biologice ori de câte ori este posibil. Încorporarea - progreselor genetice şi a markerilor genetici în studiile epidemiologice se dovedeşte din ce în ce mai valoroasă în identificarea subgrupurilor cu risc ridicat şi în adaptarea terapiilor specifice individului. Este posibil ca acestea să devină din ce în ce mai importante în îmbunătăţirea prevenirii bolilor în viitor.

REFERINȚE

1. Massie J, Ioannou L, Delatycki M. Screeningul prenatal şi preconcepţional al purtătorului populaţiei pentru fibroza chistică în Australia: unde ajungem? *Aust NZJ Obstet Gynaecol.* 2014;54(6):503-509.
2. Ashley-Koch A, Yang Q, Olney RS. Alela de hemoglobină falcioasă (HbS) şi boala celulelor secera: o revizuire uriaşă. *Am J Epidemiol.* 2000;151(9):839-845.
3. Therrell BL Jr, Lloyd-Puryear MA, Eckman JR, et al. Screening-ul nou-născuţilor pentru bolile cu celule secera în Statele Unite: o revizuire a datelor care se întind pe 2 decenii. *Semin Perinatal.* 2015;39(3):238-251.

4. Minkovitz CS, Grason H, Ruderman M, et al. Programe de screening pentru nou-născuți și boala cu celule falciforme: o abordare a sistemelor și serviciilor de sănătate publică. *Am J Prev Med*. 2016;51(1 suppl 1):S39-S47.
5. Mak CM, Lee HC, Chan AY, et al. Erorile înnăscute ale metabolismului și screening-ul extins al nou-născuților: revizuire și actualizare. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(6):142-162.
6. Hogben L. *Nature and Nurture*. New York: WW Norton; 1939.
7. Jorgensen G, Lenz W Pfeiffer RA, și colab. Talidomidă-embriopatie la gemeni: un studiu de colaborare. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* . 1970;19(1):205-210.
8. Grasby KL, Verweij KJH, Mosing MA, et al. Estimarea eredității din studiile pe gemeni. *Metode Mol Biol* . 2017;1666:171-194.
9. Kaij L. *Studii privind etiologia și consecințele abuzului de alcool*. Lund: Hakan Ohlssons Boktryckeri; 1960.
10. Hrubec Z, Omenn GS. Dovezi ale predispoziției genetice la ciroză alcoolică și psihoză: concordanțe gemene pentru alcoolism și punctele sale finale biologice prin zigozitate în rândul veteranilor de sex masculin. *Alcool Clin Exp Res* . 1981;5:207-215.
11. Murray RM, Clifford C, Gurlin HM. Studii pe gemeni și alcoolism. În: Galanter M, ed. *Evoluții recente în alcoolism* . Vol. 1. New York: Plenum; 1983:25-47.
12. Pickens RW, Svikis DS, McGue M, et al. Eterogenitatea în moștenirea alcoolismului: un studiu al gemenilor de sex masculin și feminin. *Arch Gen Psihiatrie* . 1991;48:19-28.
13. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK și colab. Factori de mediu și ereditari în cauzarea cancerului: analize ale cohortelor de gemeni din Suedia, Danemarca și Finlanda. *N Engl J Med*. 2000;343:78-85.
14. Kety SS, Ingraham LJ. Transmiterea genetică și diagnosticul îmbunătățit al schizofreniei din pedigree-ul adoptaților. *J Psychiatr Res* . 1992;26:247-255.
15. King MC, Marks JH, Mandell JB și colab. Riscurile de cancer mamar și ovarian din cauza mutațiilor moștenite ale BRCA1 și BRCA2. *Știința* . 2003;302(5645):643-646.
16. Prevalența și penetranța mutațiilor BRCA1 și BRCA2 într-o serie de cazuri de cancer de sân bazate pe populație. Grupul Anglian de Studiu a Cancerului de Sân. *Br J Cancer*. 2000;83(10):1301-1308.
17. Malaty HM. Epidemiologia infecției cu Helicobacter pylori. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(2):205-214.
18. Wood H. Scleroza multiplă: latitudinea și vitamina D influențează evoluția bolii în scleroza multiplă. *Nat Rev Neurol* . 2017; 13(1):3.
19. Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH. *Fundamentele Epidemiologiei Genetice*. New York: Oxford University Press; 1993.
20. Visscher PM, Wray NR, Zhang Q și colab. 10 ani de descoperire a GWAS: biologie, funcție și traducere. *Am J Hum Genet* . 2017;101(1):5-22.
21. Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, et al. Cinci ani de descoperire a GWAS. *Am J Hum Genet* . 2012;90(1):7-24.
22. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY și colab. Polimorfismul factorului H de complement în degenerescenta maculară legată de vârstă. *Știința* . 2005;308(5720):385-389.
23. Manolio TA. Aducerea rezultatelor asocierii la nivel de genom în utilizare clinică. *Nat Rev Genet* . 2013;14(8):549-558.
24. Khoury MJ, Evans JP. O perspectivă a sănătății publice asupra unei cohorte naționale de medicină de precizie: echilibrarea generării de cunoștințe pe termen lung cu beneficiile timpurii pentru sănătate. *JAMA* . 2015;313(21):2117-2118. . Grant BF. Impactul unui istoric familial de alcoolism asupra relației dintre vârsta la debutul consumului de alcool și dependența de alcool DSM-IV: rezultate din Sondajul Epidemiologic Național Longitudinal al Alcoolului. *Alcoolul Sănătății Res World* . 1998;22:144-147.

. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM și colab. Factorul V Leiden (rezistența la proteina C activată) crește riscul de infarct miocardic la femeile

25. tinere. *Sânge* . 1997;89:2817-2821.
. Austin MA, Schwartz SM. Boala cardiovasculară. În: Costa LG, Eaton DL eds. *Interacțiuni genă-mediu: elemente fundamentale ale ecogeneticii* . Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2006:271-283.
. Aschard H. O perspectivă asupra efectelor interacțiunii în studiile de
26. asociere genetică. *Genet Epidemiol* . 2016;40(8):678-688.
. Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, et al. Asocierea dintre fumatul de țigară și mutația genei p53 în carcinomul cu celule scuamoase al capului
27. și gâtului. *N Engl J Med* . 1995;332: 712-717.
. Bressac B, Puisieux MS, Kew M, et al. mutația p53 în hepa la carcinom celular după expunerea la aflatoxină. *Lancet*. 1991;338:1356-1359.
28. . Aguilar F, Harris CC, Sun T, et al. Variația geografică a profilului mutațional p53 în ficatul uman nemalign. *Știința* . 1994;264:1317-1319.
29. . Harris C. p53: la răscrucea dintre carcinogeneza moleculară și evaluarea riscurilor. *Știința* . 1993;262:1980-1981.
. Knudson AG Jr. Mutație și cancer: studiu statistic al retinoblastomului. *Proc Natl Acad Sci USA* . 1971;68:820-823.
30. . Shuldiner AR, O'Connell JR, Bliden KP, et al. Asocierea genotipului citocromului P450 2C19 cu efectul antiplachetar și eficacitatea clinică a terapiei cu clopidogrel. *JAMA* . 2009;302(8):849-857.
31. . Mega JL, Simon T, Collet JP și colab. Genotipul CYP2C19 cu funcție redusă și riscul de rezultate clinice adverse în rândul pacienților tratați
32. cu clopidogrel predominant pentru PCI: o meta-analiză. *JAMA* . 2010;304(16):1821-1830.
33. . Cavallari LH, Lee CR, Beitelshees AL, et al. Investigarea pe mai multe locații a rezultatelor cu implementarea terapiei antiplachetare ghidate
34. de genotipul CYP2C19 după intervenția coronariană percutanată. *JACC Cardiovasc Interv* . 2018;11(2):181-191.
. Shuldiner AR, Palmer K, Pakyz RE, et al. Implementarea farmacogeneticii: Programul personalizat de farmacogenetică anti-
35. trombocite de la Universitatea din Maryland. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* . 2014;166C(1):76-84.
. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, et al; Consorțiul de Implementare a Farmacogeneticii Clinice . Ghidurile consorțiului de implementare a
36. farmacogeneticii clinice pentru genotipul CYP2C19 și terapia cu clopidogrel: actualizare 2013. *Clin Pharmacol Ther* . 2013;94(3):317-323.
. Childs B. *Medicină genetică — O logică a bolii*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999.
37. . Childs B, Valle D. Genetică, biologie și boală. *Annu Rev Genomics Hum Genet* . 2000;1:1-19.
. Dalton WS, prieten SH. Biomarkeri de cancer - o invitație la masă. *Știința* . 2006;312:1165-1168.
38. . Millikan R. Fața în schimbare a epidemiologiei în era genomică. *Epidemiologie*. 2002;13:472-480.
. WC Willett. Echilibrarea stilului de viață și cercetarea genomică pentru prevenirea bolilor. *Știința* . 2002;296:695-698.

39.

40.

41.

42.

43.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 16

1 | *Dacă se constată că o proporţie mai mare de perechi de gemeni monozigoţi sunt concordante pentru o anumită boală decât perechile de gemeni dizigoţi, observaţia sugerează că boala este cel mai probabil cauzată de:*

a. Exclusiv factori de mediu
b. Factori exclusiv genetici
c. Factori ereditari aproape exclusiv, cu unii factori neereditari care pot juca a rol
d. Factori de mediu şi genetici aproape în egală măsură
e. Diferenţele de gen la gemenii monozigoţi

Atunci când incidenţa unei boli la copiii adoptaţi este studiată şi comparată cu incidenţa acesteia la rudele biologice şi la rudele adoptive, toate următoarele sunt preocupări relevante, cu excepţia *:*

a. Vârsta la debut
b. Cantitatea de contact întreţinută de adoptat cu părinţii săi biologici
c. Starea civilă a părinţilor biologici
d. Factorii de selecţie referitori la cine este adoptat şi cine nu este
e. *c* şi *d*

Întrebarea 3 se bazează pe informaţiile de mai jos:

Într-un studiu familial al schizofreniei, au fost observate următoarele rate de concordanţă în cadrul diferitelor perechi de rude:

Pereche	Rata de concordanţă (%)
Soţ-soţie	5
Părinte-copil	40
Gemeni monozigoţi	65
Gemeni dizigoţi	42
Fraţi obişnuiţi	40

3 *O concluzie rezonabilă care trebuie trasă din aceste date este:*

a. Factorii genetici nu sunt importanţi în etiologia schizofreniei
b. Datele sugerează o componentă genetică potenţial importantă
c. Incidenţa schizofreniei în perechile relative este cea mai mare la gemenii monozigoţi
d. Prevalenţa schizofreniei în perechile relative este cea mai mare la gemenii monozigoţi
e. Gemenii sunt mai puţin susceptibili de a avea schizofrenie decât fraţii obişnuiţi

Aceste constatări sugerează că:

a. Factorii de mediu sunt determinanţii majori ai acestor SMR

Question 4 is based on the information given below:

In a study of Japanese migrants to the United States, the following standardized mortality ratios (SMRs) were found for disease X:

Group	Standardized Mortality Ratio
Native Japanese living in Japan	100
Japanese migrants	105
Children of Japanese ancestry	108
United States whites	591

b. Factorii genetici sunt determinanţii majori ai acestor SMR
c. Factorii de mediu asociaţi cu cultura migranţilor sunt probabil implicaţi
d. Migranţii sunt foarte selecţionaţi şi nu sunt reprezentativi pentru populaţia din ţara lor natală
e. Diferenţele internaţionale în codificarea certificatelor de deces pentru boala X sunt un factor determinant important al acestor SMR

5 *Dacă se constată o asociere între incidenţa unei boli şi o anumită caracteristică determinată genetic:*
a. Boala este clar de origine genetică
b. Factorii genetici sunt cel puţin implicaţi în toate cazuri de boală
c. Factorii genetici sunt implicaţi cel puţin în unele cazuri de boală
d. Un rol pentru factorii de mediu este exclus
e. Exprimarea bolii este probabil să fie inevitabil

Glosar de termeni genetici pentru capitolul 16

Termen	Definiţie
Alela	O alela este una dintre cele două sau mai multe versiuni ale unei gene. Un individ moștenește două alele pentru fiecare genă, una de la fiecare părinte. Dacă cele două alele sunt aceleași, individul este homozigot pentru acea genă. Dacă alelele sunt diferite, individul este heterozigot. Deși termenul alelă a fost folosit inițial pentru a descrie variația între gene, acum se referă și la variația dintre secvențele ADN necodificatoare.
Autism	Autismul este o tulburare a creierului de dezvoltare caracterizată prin interacțiuni sociale afectate, probleme de comunicare și comportamente repetitive. Simptomele apar de obicei înainte de vârsta de 3 ani. Cauza exactă a autismului nu este cunoscută; cu toate acestea, este probabil influențat de genetică. Autismul face parte dintr-un grup de tulburări de dezvoltare asociate numite tulburări din spectrul autismului (ASD). Alte TSA includ sindromul Asperger și sindromul
Autosomal dominant	Dominanța autozomală este un model de moștenire caracteristic unor boli genetice. „Autosomal” înseamnă că gena în cauză este localizată pe unul dintre cromozomii numerotați sau non-sexuali. „Dominant” înseamnă că o singură copie a mutației asociate bolii este suficientă pentru a provoca boala. Acest lucru este în contrast cu o tulburare recesivă, în care sunt necesare două copii ale mutației pentru a provoca boala. Boala Huntington este un exemplu comun de tulburare genetică autosomal dominantă.
Gene candidată	O genă candidată este o genă a cărei locație cromozomială este asociată cu o anumită boală sau alt fenotip. Din cauza locației sale, gena este suspectată de a cauza boala sau alt fenotip.
Purtător	Un purtător este o persoană care poartă și este capabilă să transmită o mutație genetică asociată cu o boală și poate prezenta sau nu simptome ale bolii. Purtătorii sunt asociați cu boli moștenite ca trăsături recesive. Pentru a avea boala, un individ trebuie să fi moștenit alele mutante de la ambii părinți. Un individ care are o alela normala si o alela mutanta nu are boala. Doi purtători pot produce copii cu boală.
Screeningul operatorului	Screeningul purtătorului este un tip de testare genetică efectuată asupra persoanelor care nu prezintă simptome pentru o tulburare genetică, dar care pot fi expuse riscului de a le transmite copiilor lor. Un purtător al unei tulburări genetice a moștenit o alelă normală și una anormală pentru o genă asociată cu tulburarea. Un copil trebuie să moștenească două alele anormale pentru ca simptomele să apară. Viitorii părinți cu antecedente familiale de tulburare genetică sunt candidați pentru screening-ul purtătorului.
Cromozom	Un cromozom este un pachet organizat de ADN găsit în nucleul celulei. Organismele diferite au un număr diferit de cromozomi. Oamenii au 23 de perechi de cromozomi — 22 de perechi de cromozomi numerotați, numiți autozomi și o pereche de cromozomi sexuali, X și Y. Fiecare părinte contribuie cu un cromozom la fiecare pereche, astfel încât urmașii să primească jumătate din cromozomi de la mama lor și jumătate de la tatăl lor.
Boală complexă	O boală complexă este cauzată de interacțiunea mai multor gene și factori de mediu. Bolile complexe sunt numite și multifactoriale. Exemple de boli complexe includ cancerul și bolile de inimă.
Ștergere	Deleția este un tip de mutație care implică pierderea materialului genetic. Poate fi mic, implicând o singură pereche de baze ADN lipsă; sau mare, implicând o bucată de cromozom.
ADN (dezoxiribonucleic Acid)	ADN-ul este numele chimic al moleculei care poartă instrucțiuni genetice în toate ființele vii. Molecula de ADN este formată din două fire care se înfășoară una în jurul celeilalte pentru a forma o formă cunoscută sub numele de dublă helix. Fiecare fir are o coloană vertebrală formată din grupări alternante de zahăr (dezoxiriboză) și fosfat. Fiecărui zahăr este atașată una dintre cele patru baze: adenină (A), citozină (C), guanină (G) și timină (T). Cele două fire sunt ținute împreună prin legături dintre baze: legături adenină cu timină și legături citozină cu guanina. Secvențele bazelor de-a lungul coloanelor vertebrale servesc ca instrucțiuni pentru asamblarea moleculelor de proteine și ARN.

Termen	Definiţie
Secvențierea ADN-ului	Secvențierea ADN-ului este o tehnică de laborator utilizată pentru a determina secvența exactă a bazelor (A, C, G și T) dintr-o moleculă de ADN. Secvența de bază a ADN-ului transportă informațiile de care o celulă are nevoie pentru a asambla proteine și molecule de ARN. Informațiile despre secvența ADN-ului sunt importante pentru oamenii de știință care investighează funcțiile genelor. Tehnologia de secvențiere a ADN-ului a fost făcută mai rapidă
Dominant	Dominant se referă la relația dintre două versiuni ale unei gene. Indivizii primesc două versiuni ale fiecărei gene, cunoscute sub numele de alele, de la fiecare părinte. Dacă alelele unei gene sunt diferite, o alelă va fi exprimată; este gena dominantă. Efectul celeilalte alele, numite recesive, este mascat.
Gemeni fraterni	Gemenii fraterni sunt, de asemenea, gemeni dizigoți. Acestea rezultă din fecundarea a două ouă separate în timpul aceleiași sarcini. Gemenii fraterni pot fi de același sex sau de sex diferit. Ei împărtășesc jumătate din genele lor la fel ca oricare alți frați. În schimb, gemenii care rezultă din fecundarea unui singur ovul care apoi se împarte în două sunt numiți gemeni monozigoți sau identici. Gemenii identici își împărtășesc toate genele și sunt întotdeauna de același sex.
Gene	Gena este unitatea fizică de bază a moștenirii. Genele sunt transmise de la părinți la urmași și conțin informațiile necesare pentru a specifica trăsăturile. Genele sunt aranjate, una după alta, pe structuri numite cromozomi. Un cromozom conține o singură moleculă de ADN lungă, din care doar o parte corespunde unei singure gene. Oamenii au aproximativ 20.000 de gene dispuse pe cromozomii lor.
Interacțiunea mediului genetic	Interacțiunea genelor cu mediul este o influență asupra expresiei unei trăsături care rezultă din interacțiunea dintre gene și mediu. Unele trăsături sunt puternic influențate de gene, în timp ce alte trăsături sunt puternic influențate de mediu. Cu toate acestea, majoritatea trăsăturilor sunt influențate de una sau mai multe gene care interacționează în moduri complexe cu mediul.
Cartografierea genelor	Maparea genelor este procesul de stabilire a locațiilor genelor pe cromozomi. Hărțile genice timpurii au folosit analiza de legătură. Cu cât două gene sunt mai apropiate una de cealaltă pe cromozom, cu atât este mai probabil ca acestea să fie moștenite împreună. Urmând modele de moștenire, pozițiile relative ale genelor pot fi determinate. Mai recent, oamenii de știință au folosit tehnici de ADN recombinant (rADN) pentru a stabili locațiile fizice reale ale genelor de pe cromozomi.
Consiliere genetică	Consilierea genetică este interacțiunea profesională dintre un furnizor de servicii medicale cu cunoștințe de specialitate în genetică și un individ sau o familie. Consilierul genetic stabilește dacă o afecțiune din familie poate fi genetică și estimează șansele ca o altă rudă să fie afectată. Consilierii genetici oferă și interpretează, de asemenea, teste genetice care pot ajuta la estimarea riscului de îmbolnăvire. Consilierul genetic transmite informații în efortul de a aborda preocupările clientului și oferă consiliere psihologică pentru a ajuta familiile să se adapteze la starea sau riscul lor.
Epidemiologie genetică	Epidemiologia genetică este o disciplină medicală relativ nouă care urmărește să înțeleagă modul în care factorii genetici interacționează cu mediul în contextul bolii la populații. Domeniile de studiu includ cauzele bolii ereditare și distribuția și controlul acesteia.
Harta Genetica	O hartă genetică este un tip de hartă cromozomială care arată locațiile relative ale genelor și alte caracteristici importante. Harta se bazează pe ideea de legătură, ceea ce înseamnă că, cu cât două gene sunt mai apropiate una de cealaltă pe cromozom, cu atât este mai mare probabilitatea ca acestea să fie moștenite împreună. Urmând modele de moștenire, sunt stabilite locațiile relative ale genelor de-a lungul cromozomului.
Marker genetic	Un marker genetic este o secvență de ADN cu o locație fizică cunoscută pe un cromozom. Markerii genetici pot ajuta la legarea unei boli moștenite cu gena responsabilă. Segmentele de ADN apropiate unele de altele pe un cromozom tind să fie moștenite împreună. Markerii genetici sunt utilizați pentru a urmări moștenirea unei gene din apropiere care nu a fost încă identificată, dar a cărei locație aproximativă este cunoscută. Markerul genetic în sine poate fi o parte a unei gene sau poate să nu aibă o funcție cunoscută.

A continuat

Termen	Definiţie
Screening genetic	Screening-ul genetic este procesul de testare a unei populații pentru o boală genetică pentru a identifica un subgrup de persoane care fie au boala, fie au potențialul de a o transmite descendenților.
Genomul	Genomul este întregul set de instrucțiuni genetice găsite într-o celulă. La oameni, genomul este format din 23 de perechi de cromozomi, care se găsesc în nucleu, precum și un mic cromozom găsit în mitocondriile celulelor. Fiecare set de 23 de cromozomi conține aproximativ 3,1 miliarde de baze de secvență ADN.
Studii de asociere la nivelul genomului (GWAS)	Un studiu de asociere la nivel de genom (GWAS) este o abordare utilizată în cercetarea genetică pentru a asocia variații genetice specifice cu anumite boli. Metoda implică scanarea genomurilor de la mulți oameni diferiți și căutarea de markeri genetici care pot fi utilizați pentru a prezice prezența unei boli. Odată identificați astfel de markeri genetici, aceștia pot fi utilizați pentru a înțelege modul în care genele contribuie la boală și pentru a dezvolta strategii mai bune de prevenire și tratament.
Genomica	Genomica se referă la studiul întregului genom al unui organism, în timp ce genetica se referă la studiul unei anumite gene.
Genotip	Un genotip este o colecție de gene a unui individ. Termenul se poate referi și la cele două alele moștenite pentru o anumită genă. Genotipul este exprimat atunci când informația codificată în ADN-ul genelor este folosită pentru a produce proteine și molecule de ARN. Expresia genotipului contribuie la trăsăturile observabile ale individului, numite fenotip.
Linia germinativă	O linie germinativă este celulele sexuale (ovule și spermatozoizi) care sunt folosite de organismele care se reproduc sexual pentru a transmite gene din generație în generație. Ovulul și spermatozoidul sunt numite celule germinale, spre deosebire de celelalte celule ale
Heterozigot	Heterozigotul se referă la faptul că a moștenit diferite forme ale unei anumite gene de la fiecare părinte. Un genotip heterozigot este în contrast cu un genotip homozigot, în care un individ moștenește forme identice ale unei anumite gene de la fiecare părinte.
Homozigot	Homozigotul este o afecțiune genetică în care un individ moștenește aceleași alele pentru o anumită genă de la ambii părinți.
Gemeni identici	Gemenii identici sunt cunoscuți și sub numele de gemeni monozigoți. Ele rezultă din fecundarea unui singur ou care se împarte în două. Gemenii identici își împărtășesc toate genele și sunt întotdeauna de același sex. În schimb, gemenii fraterni sau dizigoți rezultă din fecundarea a două ouă separate în timpul aceleiași sarcini. Ei împărtășesc jumătate din genele lor, la fel ca oricare alți frați. Gemenii fraterni pot fi de același sex sau de sex diferit.
Moştenit	O trăsătură moștenită este una care este determinată genetic. Trăsăturile moștenite sunt transmise de la părinte la urmași conform regulilor geneticii mendeliane. Majoritatea trăsăturilor nu sunt strict determinate de gene, ci mai degrabă sunt influențate atât de gene,
Legătura	Legătura este asocierea strânsă a genelor sau a altor secvențe ADN de pe același cromozom. Cu cât două gene sunt mai apropiate una de cealaltă pe cromozom, cu atât este mai mare probabilitatea ca acestea să fie moștenite împreună.
Locus	Un locus este locația fizică specifică a unei gene sau a altei secvențe ADN pe un cromozom, cum ar fi o adresă genetică. Pluralul locusului este „loci”.
Cartografiere	Cartografierea este procesul de realizare a unei diagrame reprezentative care cataloghează genele și alte caracteristici ale unui cromozom și care arată locațiile lor relative. Hărțile citogenetice sunt realizate folosind microfotografii ale cromozomilor colorați pentru a dezvălui variațiile structurale. Hărțile genetice folosesc ideea de legături pentru a estima locațiile relative ale genelor. Hărțile fizice, realizate folosind tehnologia ADN-ului recombinant (rDNA), arată locațiile fizice reale ale reperelor de-a lungul unui cromozom.
Mendel, Johann (Gregor)	Gregor Mendel a fost un călugăr austriac care, în secolul al XIX-lea, a elaborat legile de bază ale moștenirii, chiar înainte ca termenul „genă” să fi fost inventat. În grădina mănăstirii sale, Mendel a executat mii de încrucișări cu mazăre de grădină. Mendel este considerat fondatorul științei geneticii.
Moștenirea mendeliană	Moștenirea mendeliană se referă la modele de moștenire care sunt caracteristice organismelor care se reproduc sexual. Călugărul austriac Gregor Mendel a efectuat mii de încrucișări cu mazăre de grădină la mănăstirea sa la mijlocul secolului al XIX-lea. Mendel și-a explicat rezultatele descriind două legi ale moștenirii care au introdus ideea de gene dominante și recesive.

Termen	Definiţie
Mutaţie	O mutație este o modificare a unei secvențe ADN. Mutațiile pot rezulta din greșelile de copiere a ADN-ului făcute în timpul diviziunii celulare, expunerea la radiații ionizante, expunerea la substanțe chimice numite mutageni sau infecția cu viruși. Mutațiile liniei germinale apar în ovule și spermatozoizi și pot fi transmise descendenților, în timp ce mutațiile somatice apar în celulele corpului și nu sunt transmise.
Screeningul nou-născutului	pe. Screeningul nou-născuților este testarea efectuată pe nou-născuți pentru a detecta o mare varietate de tulburări. De obicei, testarea este efectuată pe o probă de sânge obținută dintr-o înțepătură de călcâi când copilul are 2 sau 3 zile. În Statele Unite, screening-ul nou-născuților este obligatoriu pentru mai multe tulburări genetice diferite, deși setul exact de teste necesare diferă de la stat la stat.
Pedigree	Un pedigree este o reprezentare genetică a unui arbore genealogic care diagramează moștenirea unei trăsături sau boli de-a lungul mai multor generații. Pedigree-ul arată relațiile dintre membrii familiei și indică ce indivizi exprimă sau poartă în tăcere trăsătura în cauză.
Fenotip	Un fenotip este trăsăturile observabile ale unui individ, cum ar fi înălțimea, culoarea ochilor și grupa de sânge. Contribuția genetică la fenotip se numește genotip. Unele trăsături sunt în mare măsură determinate de genotip, în timp ce alte trăsături sunt în mare măsură determinate de factorii de mediu.
Trăsătură poligenică	O trăsătură poligenică este una al cărei fenotip este influențat de mai multe gene. Trăsăturile care prezintă o distribuție continuă, cum ar fi înălțimea sau culoarea pielii, sunt poligenice. Moștenirea trăsăturilor poligenice nu arată raporturile fenotipice caracteristice moștenirii mendeliane, deși fiecare dintre genele care contribuie la trăsătură este moștenită așa cum este descris de Gregor Mendel. Multe trăsături poligenice sunt, de asemenea, influențate de mediu și sunt numite multifactoriale.
Polimorfism	Polimorfismul implică una dintre cele două sau mai multe variante ale unei anumite secvențe de ADN. Cel mai comun tip de polimorfism implică variația la o singură pereche de baze. Polimorfismele pot fi, de asemenea, mult mai mari ca dimensiune și implică întinderi lungi de ADN.
Sex legat	Sex linked este o trăsătură în care o genă este localizată pe un cromozom sexual. La oameni, termenul se referă, în general, la trăsături care sunt influențate de gene de pe cromozomul X. Acest lucru se datorează faptului că cromozomul X este mare și conține mult mai multe gene decât cromozomul Y mai mic. Într-o boală legată de sex, de obicei bărbații sunt afectați, deoarece au o singură copie a cromozomului X care poartă mutația. La femele, efectul mutației poate fi mascat de a doua copie sănătoasă a cromozomului X.
Polimorfisme cu un singur nucleotid (SNP)	SNP-urile sunt un tip de polimorfism care implică variația unei singure perechi de baze. Oamenii de știință studiază modul în care SNP-urile din genomul uman se corelează cu boala, răspunsul la medicamente și alte fenotipuri.
Trăsătură	O trăsătură este o caracteristică specifică a unui organism. Trăsăturile pot fi determinate de gene sau de mediu, sau mai frecvent de interacțiunile dintre ele. Contribuția genetică la o trăsătură se numește genotip. Expresia exterioară a genotipului se numește fenotip.
X-Linked	X-linked este o trăsătură în care o genă este localizată pe cromozomul X. Oamenii și alte mamifere au doi cromozomi sexuali, X și Y. Într-o boală legată de X sau de sex, de obicei bărbații sunt afectați, deoarece au o singură copie a cromozomului X care poartă mutația. La femele, efectul mutației poate fi mascat de a doua copie sănătoasă a cromozomului X.

Date de la Institutul Național de Cercetare a Genomului Uman. Glosar de termeni genetici. https://www.genome.gov/glossary/index.cfm . Accesat 10 decembrie 2017.

Section III

APLICAREA EPIDEMIOLOGIEI LA EVALUARE ȘI POLITICI

În Secțiunea II, am trecut în revistă tipurile majore de modele de studii utilizate în epidemiologie și am examinat modul în care rezultatele studiilor epidemiologice sunt utilizate pentru a demonstra asocierile și a deriva inferențe cauzale. Deși problemele metodologice discutate sunt interesante și intrigante, o mare parte din entuziasmul în epidemiologie provine din faptul că rezultatele epidemiologice ar trebui să aibă aplicare directă la problemele care implică sănătatea umană. Provocările includ obținerea de inferențe valide din datele generate de studiile epidemiologice, asigurarea unei comunicări adecvate și clare a constatărilor și interpretărilor acestora către factorii de decizie și publicul larg și tratarea problemelor etice care apar din cauza legăturii strânse dintre epidemiologie și sănătatea umană și politica clinică și de sănătate publică.

Această secțiune discută despre utilizarea epidemiologiei în evaluarea atât a serviciilor de sănătate (Capitolul 17), cât și a programelor de screening și depistarea precoce a bolii (Capitolul 18). Aceste două capitole abordează, de asemenea, unele dintre provocările metodologice și conceptuale care apar în mod obișnuit în ambele. Ne întoarcem apoi la alte aspecte implicate în aplicarea epidemiologiei la dezvoltarea politicii (Capitolul 19), inclusiv relația dintre epidemiologie și prevenire , evaluarea riscurilor, epidemiologia în instanțe și sursele și impactul incertitudinii.

În ultimul capitol, abordăm câteva dintre considerentele etice și profesionale majore care apar atât în efectuarea investigațiilor epidemiologice, cât și în utilizarea rezultatelor studiilor epidemiologice pentru a îmbunătăți sănătatea comunității. Studiile epidemiologice reprezintă o abordare majoră pentru creșterea eficacității atât a îngrijirii clinice, cât și a intervențiilor de sănătate publică. Unele dintre problemele majore din acest capitol includ obligațiile investigatorilor de a studia subiecții, protecția vieții private și confidențialității, rasa și etnia în studiile epidemiologice, conflictul de interese și interpretarea constatărilor studiilor epidemiologice pe măsură ce acestea sunt aplicate proceselor de dezvoltare și îmbunătățire a politicii de sănătate în diferite comunități (Capitolul 20).

Chapter 17

Utilizarea epidemiologiei pentru a evalua serviciile de sănătate

Obiectivele de învățare

- Pentru a distinge măsurile procesului de măsurile rezultatului și pentru a discuta unele măsuri de rezultat utilizate în mod obișnuit în cercetarea serviciilor de sănătate.
- Pentru a defini eficacitatea, eficacitatea și eficiența în contextul serviciilor de sănătate.
- Să compare și să contrasteze studiile epidemiologice de etiologie a bolii cu studiile epidemiologice care evaluează serviciile de sănătate.
- Pentru a discuta rezultatele cercetării în contextul datelor ecologice și pentru a prezenta unele potențiale părtiniri în studiile epidemiologice care apar la evaluarea serviciilor de sănătate folosind date la nivel de grup.
- Pentru a descrie câteva modele de studiu posibile care pot fi utilizate pentru a evalua serviciile de sănătate folosind date la nivel individual, inclusiv modele randomizate și nerandomizate.

Poate că cel mai timpuriu exemplu de evaluare este descrierea creaţiei dată în cartea Geneza 1:1-4, care este prezentată în originalul ebraic în Fig. 17.1 . Tradus, cu adăugarea de câteva subtitluri, se citeşte după cum urmează:

DATE DE BAZĂ
La început Dumnezeu a creat cerul şi pământul. Şi pământul era neformat şi gol şi întunericul era pe faţa adâncului.

IMPLEMENTAREA PROGRAMULUI
Şi Dumnezeu a zis: „Să fie lumină". Şi era lumină.

EVALUAREA PROGRAMULUI
Şi Dumnezeu a văzut lumina, că era bună.

ALTE ACTIVITĂŢI DE PROGRAM
Şi Dumnezeu a despărţit lumina de întuneric.

Acest extras include toate componentele de bază ale procesului de evaluare: date de referinţă, implementarea programului, evaluarea programului şi implementarea noilor activităţi de program pe baza rezultatelor evaluării. Cu toate acestea, în această descriere apar două probleme. În primul rând, nu ni se oferă criteriile precise care au fost utilizate pentru a determina dacă sau cum programul a fost „bun"; ni se spune doar că Dumnezeu a văzut că este bine (ceea ce, din urmă, poate fi suficient). În al doilea rând, această evaluare exemplifica o problemă observată frecvent: directorul de program îşi evaluează propriul program. Atât părtinirile conştiente, cât şi cele subconştiente pot apărea în evaluare. În plus, chiar dacă directorul programului administrează excelent programul, el sau ea s-ar putea să nu aibă neapărat abilităţile specifice necesare pentru a efectua o evaluare metodologică riguroasă a programului.

Dr. Wade Hampton Frost, un lider în epidemiologie la începutul secolului al XX-lea, a abordat utilizarea epidemiologiei în evaluarea programelor de sănătate publică într-o prezentare către Asociaţia Americană de Sănătate Publică în 1925. [1] El a scris, în parte, după cum urmează:

Ofiţerul de sănătate ocupă funcţia de agent căruia publicul îi încredinţează o parte din resursele sale în bani publici şi cooperare, pentru a fi astfel investit încât să poată aduce cele mai bune profituri în sănătate; şi în exercitarea responsabilităţilor acestei poziţii el este de aşteptat să urmeze aceleaşi principii generale de procedură ca şi un agent fiscal în circumstanţe similare. ...

Deoarece capitalul său provine în întregime de la public, este rezonabil să ne aşteptăm ca el să fie pregătit să explice publicului motivele pentru care face fiecare investiţie şi să le ofere o estimare a rentabilităţii pe care le aşteaptă. Nici nu poate considera că este nerezonabil dacă publicul

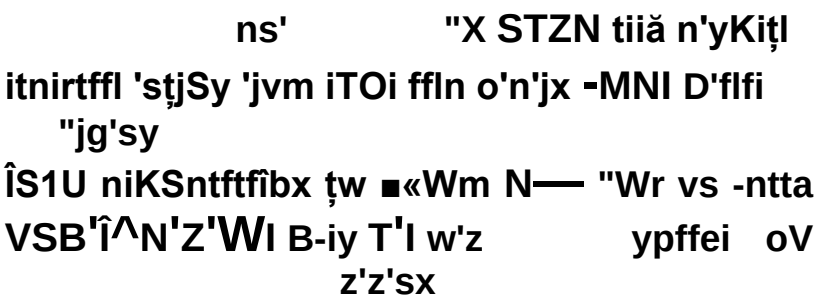

ns' "X STZN tiiă n'yKiţl
itnirtffl 'sţjSy 'jvm iTOi ffln o'n'jx -MNI D'flfi
"jg'sy
ÎS1U niKSntftfîbx ţw ■«Wm N— "Wr vs -ntta
VSB'Î^N'Z'WI B-iy T'I w'z ypffei oV
z'z'sx
'irfcl ni* nj»wi

Fig. 17.1 The earliest known evaluation (Genesis 1:1-4).

ar trebui să dorească să aibă o contabilitate din când în când, să ştie ce returnări se primesc efectiv şi cum verifică acestea cu estimările anticipate pe care le-a dat. Cu siguranţă, orice agent fiscal s-ar aştepta să li se verifice astfel raţionamentul şi să câştige sau să piardă încrederea clienţilor săi în măsura în care estimările sale au fost verificate sau nu.

Cu toate acestea, în ceea ce priveşte o astfel de contabilitate, ofiţerul de sănătate se află într-o poziţie dificilă şi posibil jenantă, deoarece, deşi poate oferi o declaraţie destul de exactă a câţi bani şi efort a depus în fiecare dintre activităţile sale, el poate rareori sau vreodată să dea o contabilitate la fel de exactă sau simplă a veniturilor din aceste investiţii luate în considerare separat şi individual. Acest lucru, desigur, nu este vina lui. Se datorează în primul rând caracterului dividendelor din eforturile de sănătate publică şi modului în care sunt distribuite. Acestea nu sunt primite în tranşe separate dintr-o monedă uniformă, fiecare înregistrată în funcţie de sursă şi înregistrată ca fiind primită; dar vin neregulat de la o zi la alta, distribuite persoanelor neidentificate din întreaga comunitate, care nu sunt individual conştienţi că le-au primit. Sunt beneficii pozitive pentru un plus de viaţă şi îmbunătăţirea sănătăţii, dar singura evidenţă ţinută în mod obişnuit în statisticile de morbiditate şi mortalitate este evidenţa parţială şi negativă a deceselor şi a bolilor din anumite tipuri de boli clar definite, în special bolile transmisibile mai acute, care constituie doar o fracţiune din morbiditatea totală. [1]

Dr. Charles V Chapin a comentat despre prezentarea lui Frost:

Cererea serioasă a Dr. Frost ca procedurile de medicină preventivă să fie plasate pe o bază ştiinţifică fermă este la timp. Într-adevăr, ar fi fost oportun în orice moment în ultimii 40 de ani şi, este de temut, va fi la fel de necesar pentru 40 de ani de acum înainte. [2]

Chapin a subestimat clar numărul de ani; nevoia rămâne la fel de critică şi astăzi, peste 90 **de** ani mai târziu, aşa cum a fost în 1925.

Studii de proces și rezultat

Avedis Donabedian este considerat pe scară largă drept autorul lucrării fundamentale privind crearea unui cadru de examinare a serviciilor de sănătate în legătură cu calitatea îngrijirii. El a identificat trei factori importanţi în joc simultan: (1) structura, (2) proces şi (3) rezultat. Structura se referă la locaţiile fizice în care se oferă îngrijirea, personalul, echipamentul şi finanţarea. Ne vom limita aici discuţia la celelalte două componente, proces şi rezultat.

STUDII DE PROCES

La început, ar trebui să facem distincţia între studiile de proces şi rezultatele. *Proces* înseamnă că decidem ce constituie componentele unei bune îngrijiri, servicii sau acţiuni preventive. O astfel de decizie poate fi luată mai întâi de un grup de experţi. Putem apoi să evaluăm o clinică sau un furnizor de asistenţă medicală, prin revizuirea înregistrărilor relevante sau prin observare directă şi să stabilim în ce măsură îngrijirea oferită îndeplineşte criteriile stabilite şi acceptate. De exemplu, în asistenţa medicală primară putem stabili ce procent de pacienţi li s-a măsurat tensiunea arterială. Problema cu astfel de măsuri de proces este că ele nu indică dacă pacientul este mai bine; de exemplu, monitorizarea tensiunii arteriale nu asigură faptul că tensiunea arterială a pacientului este sub control sau că pacientul va lua în mod constant medicamente antihipertensive dacă acestea sunt prescrise. În al doilea rând, deoarece evaluările proceselor se bazează adesea pe opinia experţilor, criteriile utilizate în evaluările proceselor se pot schimba în timp pe măsură ce opinia experţilor se

modifică. De exemplu, în anii 1940, standardul acceptat de îngrijire pentru copiii prematuri impunea ca aceşti sugari să fie plasaţi în oxigen 100%. Incubatoarele au fost monitorizate pentru a se asigura că astfel de niveluri au fost menţinute. Cu toate acestea, când cercetările au demonstrat că concentraţia mare de oxigen a jucat un rol major în producerea fibroplaziei retrolentale - o formă de orbire la copiii născuţi prematur - concentraţiile mari de oxigen au fost ulterior considerate inacceptabile.

STUDII DE REZULTATE

Având în vedere limitările studiilor de proces, restul acestui capitol se concentrează pe măsurile de rezultat. *Rezultatul* denotă dacă un pacient (sau o comunitate în general) beneficiază sau nu de asistenţa medicală oferită. Rezultatele în sănătate sunt adesea considerate domeniul epidemiologiei. Deşi astfel de măsuri au fost în mod tradiţional mortalitatea şi morbiditatea, interesul pentru cercetarea rezultatelor în ultimii ani a extins măsurile de interes pentru a include satisfacţia pacientului, calitatea vieţii, gradul de dependenţă şi dizabilitate şi măsuri similare.

Eficacitate, eficacitate și eficiență

Trei termeni care sunt adesea întâlniţi în literatura de specialitate care se ocupă de evaluarea serviciilor de sănătate sunt *eficacitate, eficacitate* şi *eficienţă.* Aceşti termeni sunt adesea folosiţi în asociere cu constatările din studiile randomizate.

EFICACITATE

Agentul sau intervenţia „funcţionează" în condiţii ideale de „laborator"? Testăm un nou medicament într-un grup de pacienţi care au acceptat să fie internaţi şi care sunt observaţi în timp ce îşi iau terapia. Sau un vaccin este testat într-un grup de subiecţi consimţiţi. Astfel, eficacitatea este o măsură într-o situaţie în care toate condiţiile sunt controlate pentru a maximiza efectul agentului. În general, condiţiile „ideale" sunt cele care apar la testarea unui nou agent de intervenţie folosind un studiu randomizat.

EFICACITATE

Dacă administrăm agentul într-o situaţie „de viaţă reală", este eficient? De exemplu, atunci când un vaccin este testat într-o comunitate, este posibil ca multe persoane să nu vină să fie vaccinate. Or, un medicament oral poate avea un gust atât de nedorit încât nimeni nu îl va lua (astfel încât se va dovedi ineficient), în ciuda faptului că, în condiţii controlate, când s-a asigurat conformitatea, medicamentul s-a dovedit a fi eficient.

EFICIENŢĂ

Dacă un agent se dovedeşte a fi eficient, care este raportul cost-beneficiu? Este posibil să ne atingem obiectivele într-un mod mai puţin costisitor şi mai bun? Costul include nu numai bani, ci şi disconfort, durere, absenteism, dizabilitate şi stigmatizare socială.

Dacă o măsură de îngrijire a sănătăţii nu s-a dovedit a fi eficientă, nu are rost să ne uităm la eficienţă, deoarece dacă nu este eficientă, alternativa cea mai puţin costisitoare este să nu o foloseşti deloc. Uneori, desigur, presiunile politice şi societale pot conduce un program chiar dacă acesta nu este eficient (un exemplu des citat este DARE—Drug Abuse Resistance Education, care nu s-a dovedit niciodată a avea un impact asupra consumului de droguri la adolescenţi şi tineri). Totuşi, acest capitol se va concentra doar pe ştiinţa evaluării şi în mod specific pe problema eficienţei în evaluarea serviciilor de sănătate.

Măsuri de rezultat

Dacă eficacitatea unei măsuri a fost demonstrată – adică dacă metodele de prevenire şi intervenţie care sunt de interes s-au dovedit că funcţionează – ne putem întoarce apoi la evaluarea eficacităţii. Ce linii directoare ar trebui să folosim în selectarea unei măsuri adecvate de rezultat care să servească drept indice de eficacitate? În primul rând, măsura trebuie să fie clar *cuantificabilă;* adică trebuie să-i putem exprima efectul în termeni cantitativi. În al doilea rând, măsura rezultatului ar trebui să fie relativ *uşor de definit şi diagnosticat.* Dacă măsura va fi utilizată într-un studiu populaţional, cu siguranţă nu am dori să depindem de o procedură invazivă pentru evaluarea oricăror beneficii. În al treilea rând, măsura selectată ar trebui să se preteze *standardizării* în scopuri de studiu. În al patrulea rând, populaţia deservită (şi populaţia de comparaţie) trebuie să fie *expusă riscului* pentru aceeaşi afecţiune pentru care este evaluată o intervenţie. De exemplu, ar avea, evident, puţin sens să

se testeze eficacitatea unui program de screening al celulelor falciforme într-o populaţie albă din America de Nord (întrucât boala celulelor falciforme afectează în primul rând afro-americanii).

Tipul de rezultat final al sănătăţii pe care îl selectăm în mod clar ar trebui să depindă de întrebarea pe care o punem. Deşi acest lucru poate părea de la sine înţeles, nu este întotdeauna evident imediat. Caseta 17.1 prezintă obiective posibile în evaluarea eficacităţii unui program de vaccin. Indiferent de rezultatul pe care îl alegem, ar trebui să fie declarat în mod explicit, astfel încât ceilalţi care citesc raportul constatărilor noastre să poată face propriile lor judecăţi cu privire la caracterul adecvat al măsurii selectate şi la calitatea datelor. Dacă măsura pe care am selectat-o este într-adevăr una adecvată depinde de aspectele clinice şi de sănătate publică ale bolii sau stării de sănătate în cauză.

Caseta 17.2 prezintă posibile alegeri de măsuri pentru evaluarea eficacităţii unui program de cultură a gâtului la copii. Măsurile volumului serviciilor oferite, numărului de culturi efectuate şi numărului de vizite la clinică au fost utilizate în mod tradiţional deoarece sunt relativ uşor de numărat şi sunt utile în justificarea cererilor de majorări bugetare pentru program în anul următor. Cu toate acestea, astfel de măsuri sunt toate măsuri de proces şi nu ne spun nimic despre eficacitatea unei intervenţii. Prin urmare, trecem la alte posibilităţi enumerate în această casetă. Din nou, cele mai adecvate măsuri ar trebui să depindă de întrebarea adresată. Întrebarea trebuie să fie specifică. Nu este suficient doar să întrebi cât de bun este programul.

Compararea studiilor epidemiologice ale etiologiei bolii şi cercetării epidemiologice care evaluează eficacitatea serviciilor de sănătate

În studiile epidemiologice clasice ale etiologiei bolii, examinăm posibila relaţie dintre o cauză presupusă (variabila independentă sau „expunere") şi un efect sau efecte adverse asupra sănătăţii (variabila dependentă sau „rezultat"). În acest sens, luăm în considerare alţi factori, inclusiv îngrijirea sănătăţii, care pot modifica relaţia sau o pot încurca (Fig. 17.2A). În cercetarea serviciilor de sănătate, ne concentrăm pe serviciul de sănătate ca variabilă independentă („expunerea"), cu o reducere a efectelor adverse asupra sănătăţii ca rezultat anticipat (variabila dependentă) dacă modalitatea de îngrijire este eficientă. În această situaţie, sunt luaţi în considerare şi factorii de mediu şi alţi factori care pot influenţa relaţia (vezi Fig. 17.2B). Astfel, atât cercetarea etiologică epidemiologică, cât şi cercetarea serviciilor de sănătate abordează posibila relaţie dintre o variabilă independentă şi o variabilă dependentă, precum şi influenţa altor factori asupra relaţiei. Prin urmare, nu este surprinzător faptul că multe dintre modelele de studiu discutate sunt comune atât cercetării epidemiologice, cât şi cercetării serviciilor de sănătate, la fel ca problemele metodologice şi potenţialele părtiniri care pot caracteriza aceste tipuri de studii.

BOX 17.1 SOME POSSIBLE END POINTS FOR MEASURING THE SUCCESS OF A VACCINE PROGRAM

1. Number (or proportion) of people immunized
2. Number (or proportion) of people at (high) risk who are immunized
3. Number (or proportion) of people immunized who show serologic response
4. Number (or proportion) of people immunized and later exposed in whom clinical disease does not develop
5. Number (or proportion) of people immunized and later exposed in whom clinical or

BOX 17.2 SOME POSSIBLE END POINTS FOR MEASURING SUCCESS OF A THROAT CULTURE PROGRAM

1. Number of cultures taken (symptomatic or asymptomatic)
2. Number (or proportion) of cultures positive for streptococcal infection
3. Number (or proportion) of persons with positive cultures for whom medical care is obtained
4. Number (or proportion) of persons with positive cultures for whom proper treatment is prescribed and taken
5. Number (or proportion) of positive cultures followed by a relapse
6. Number (or proportion) of positive cultures followed by rheumatic fever

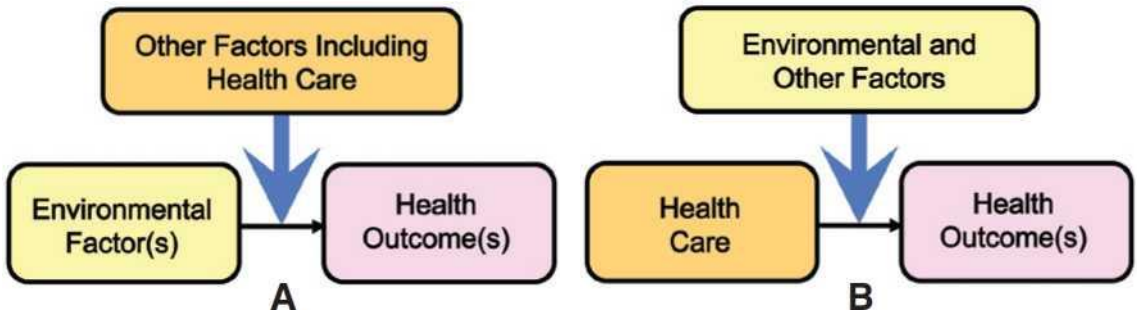


Fig. 17.2 (A) Classic epidemiologic research into etiology, taking into account the possible influence of other factors, including health care. (B) Classic health services research into effectiveness, taking into account the possible influence of environmental and other factors.

Evaluare folosind date de grup

Datele disponibile în mod regulat, cum ar fi datele privind mortalitatea și datele de spitalizare, sunt adesea folosite în studiile de evaluare. Astfel de date pot fi obținute din surse diferite și astfel de surse pot diferi în moduri importante. De exemplu, Fig. 17.3 arată schimbările în proporția estimată a populației din SUA cu boală asemănătoare gripei (ILI) de-a lungul timpului — *tendințe* — folosind trei surse de date diferite: site-uri de supraveghere santinelă supravegheate de Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Google Flu Trends și Flu Near You. [3]

Deși tendințele sunt destul de asemănătoare în această perioadă de timp, putem observa că Google Flu Trends a estimat o proporție mai mare a populației SUA cu ILI spre sfârșitul anului 2012, aproape de două ori mai mare decât estimările CDC. Acest lucru este potențial atribuit metodologiei diferite de colectare a datelor din fiecare sursă de date. CDC generează datele sale de la peste 2.700 de centre de îngrijire a sănătății care captează peste 30 de milioane de vizite la pacienți în fiecare an. Google Flu Trends folosește data mining și metodologia de modelare generată din termenii de căutare legați de gripă introduși în motorul de căutare Google. Gripa Near You folosește datele introduse de utilizatorii de internet care oferă informații voluntare, nu neapărat medici, pentru a raporta săptămânal dacă ei sau membrii familiei lor au simptome de ILI. Este posibil ca nu toți persoanele care dezvoltă simptome de ILI să caute îngrijire medicală și, prin urmare, să nu fie capturate de datele CDC, dar pot efectua o căutare pe Google pentru modalități de a atenua simptomele ILI, de exemplu. Deoarece Gripa Near You depinde numai de auto-raportarea voluntară a simptomelor de ILI, s-ar putea subestima prevalența. În

Fever Peaks
O comparație a trei metode diferite de măsurare a proporției populației din SUA cu o boală asemănătoare gripei.

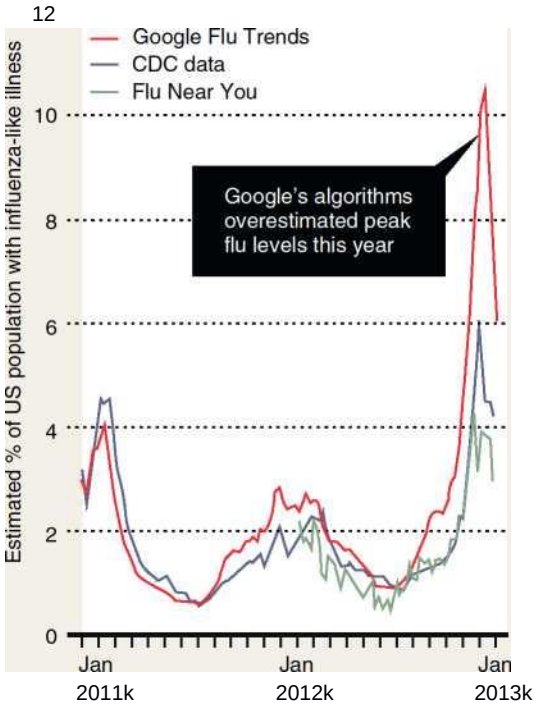


Fig. 17.3 Estimated proportion of US population with influenza-like illness January 2011-13. *CDC*, Centers for Disease Control and Prevention. (From Butler D. When Google got flu wrong. *Nature*. 2013;494:155-156.)

un sezon de gripă recent, guvernatorul statului New York Andrew M. Cuomo a declarat o Urgenţă de Sănătate Publică ca răspuns la un sezon de gripă sever. S-a sugerat că acest lucru ar fi putut determina numeroase căutări pe Google de către persoane care nu suferă de fapt de simptome de ILI, care la rândul lor ar fi putut declanşa creşterea pe care o vedem în figură.

REZULTATE CERCETARE

Termenul *de cercetare a rezultatelor* a fost folosit din ce în ce mai mult pentru a desemna studiile care compară efectele a două sau mai multe intervenţii sau modalităţi de îngrijire a sănătăţii - cum ar fi tratamente , forme de organizare a asistenţei medicale sau tipul şi amploarea acoperirii de asigurare şi rambursarea furnizorului - asupra rezultatelor de sănătate sau economice. Punctele finale de sănătate pot include morbiditatea şi mortalitatea, precum şi măsurile de calitate a vieţii, starea funcţională şi percepţia pacientului asupra stării lor de sănătate, inclusiv recunoaşterea simptomelor şi satisfacţia raportată de pacient. Măsurile economice pot reflecta costuri directe sau indirecte şi pot include rate de spitalizare, reinterne pentru aceeaşi afecţiune în termen de 30 de zile de la externare, vizite în ambulatoriu şi la camera de urgenţă, zile pierdute de muncă, îngrijire a copiilor şi zile de activitate restricţionată. În consecinţă, epidemiologia este una dintre numeroasele discipline necesare în cercetarea rezultatelor.

Cercetarea rezultatelor utilizează adesea date din seturi mari de date care au fost derivate de la populaţii mari. Deşi în ultimii ani unele dintre seturile mari de date au fost dezvoltate din cohorte care au fost iniţial înfiinţate pentru diferite scopuri de cercetare, multe dintre seturile de date utilizate au fost adesea iniţiate iniţial în scopuri administrative sau fiscale, mai degrabă decât pentru orice scop de cercetare. Adesea, mai multe seturi mari de date, fiecare având informaţii despre diferite variabile, pot fi combinate sau legate (rezultând „metadate") pentru a avea o dimensiune suficientă a eşantionului pentru a explora o problemă de interes.

Odată cu apariţia dosarului medical electronic (EMR), datele privind îngrijirea pacienţilor sunt din ce în ce mai disponibile pentru comunităţile de cercetare în epidemiologie şi servicii de sănătate . Scopul EMR este de a oferi furnizorilor de servicii medicale toate informaţiile referitoare la pacienţii individuali - constatări din vizitele la cabinet, utilizarea serviciilor de prevenire, medicamente prescrise, proceduri, constatări radiologice, rezultate ale testelor de laborator - continuu de-a lungul timpului (adică, prospectiv). Cu toate acestea, scopul EMR nu este de a servi ca bază de cercetare, ci de a direcţiona îngrijirea pacientului. Valorificarea EMR pentru a evalua întrebările de cercetare privind serviciile de sănătate este foarte promiţătoare, dar până în prezent s-a dovedit dificil de utilizat, iar metodele de maximizare a potenţialului sunt încă dezvoltate şi testate în domeniu.

Avantajele utilizării unor seturi mari de date (denumite uneori „date mari") sunt că datele se referă la populaţii din lumea reală, iar problema „reprezentativităţii " sau „generalizabilităţii" este redusă la minimum. În plus, deoarece seturile de date există în momentul iniţierii cercetării , analiza poate fi în general finalizată şi rezultatele generate relativ rapid. În plus, având în vedere seturile mari de date utilizate, dimensiunea eşantionului nu este de obicei o problemă, cu excepţia cazului în care sunt examinate subgrupuri mai mici. Având în vedere aceste consideraţii, costurile utilizării seturilor de date existente sunt în general mai mici decât costurile colectării datelor primare.

Dezavantajele sunt că, deoarece datele au fost adesea adunate iniţial pentru îngrijirea fiscală a pacienţilor şi în scopuri administrative, este posibil să nu fie potrivite pentru scopuri de cercetare şi pentru a răspunde la întrebarea specifică de cercetare abordată în studiu. Chiar şi atunci când datele au fost adunate iniţial pentru cercetare, cunoştinţele noastre despre zonă pot fi acum mai complete şi pot apărea noi întrebări de cercetare care nici măcar nu au fost concepute atunci când a fost iniţiată colectarea de date iniţială. În general, datele pot fi incomplete. Datele despre variabilele independente şi dependente pot fi foarte limitate. Datele pot lipsi privind detaliile clinice, inclusiv severitatea bolii şi detaliile intervenţiilor, iar codificarea diagnosticului poate fi inconsecventă între unităţi şi în cadrul unităţilor de-a lungul timpului. Datele referitoare la posibili factori de confuzie pot fi inadecvate sau absente, deoarece cercetarea în curs de desfăşurare nu era adesea posibilă atunci când datele au fost generate iniţial. Deoarece anumite variabile care astăzi sunt considerate relevante şi importante nu au fost incluse în setul de date iniţial, investigatorii pot crea uneori variabile surogat pentru variabilele lipsă, folosind anumite variabile care sunt incluse în setul de date, dar care pot să nu reflecte direct variabila de interes. Cu toate acestea, astfel de variabile surogat variază în măsura în care sunt o măsură adecvată a variabilei de interes lipsă. Din toate aceste motive, validitatea concluziilor la care s-a ajuns poate fi, prin urmare, pusă la îndoială.

O altă problemă importantă care poate apărea cu seturi

mari de date este aceea că, deoarece variabilele necesare pot fi absente în setul de date disponibil, investigatorul se poate schimba în mod conştient sau subconştient de la întrebarea pe care a dorit iniţial să o adreseze la o întrebare care este de mai puţin interes, dar pentru care variabilele necesare pentru realizarea studiului sunt prezente în setul de date. Astfel, mai degrabă decât investigatorul să decidă ce întrebare de cercetare ar trebui abordată, setul de date în sine poate ajunge să determine ce întrebări sunt adresate în studiu.

În cele din urmă, folosind seturi mari de date, anchetatorii devin din ce în ce mai îndepărtaţi de indivizii studiaţi. De-a lungul anilor, interviurile directe şi revizuirile dosarelor pacienţilor au avut tendinţa să fie înlocuite cu baze de date computerizate mari. Folosind aceste surse de date, multe caracteristici personale ale subiecţilor nu sunt niciodată explorate şi relevanţa lor pentru întrebările adresate nu este practic niciodată evaluată.

Un domeniu în care sursele existente de date sunt adesea folosite în studiile de evaluare este îngrijirea prenatală. Problemele discutate mai devreme sunt exemplificate în utilizarea certificatelor de naştere. Aceste documente sunt adesea folosite deoarece sunt uşor accesibile şi oferă anumite date de îngrijire medicală, cum ar fi trimestrul în care a început îngrijirea prenatală. Cu toate acestea, certificatele de naştere pentru femeile cu sarcini cu risc ridicat au date lipsă mai des decât cele pentru femeile cu sarcini cu risc scăzut. De asemenea, calitatea datelor furnizate pe certificatele de naştere poate diferi la nivel regional şi internaţional şi poate complica orice comparaţie care se face.

Un exemplu de cercetare a rezultatelor folosind seturi mari de date este un studiu realizat de Ikuta et al. dintre beneficiarii Medicare din Statele Unite. [4] Deoarece acoperirea medicală Medicare este oferită practic tuturor persoanelor în vârstă (cu vârsta de 65 de ani şi peste) din Statele Unite, se presupune că, dacă o populaţie studiată este limitată la cei care au acoperire Medicare, obstacolele financiare în calea îngrijirii şi alte variabile precum vârsta, sexul sau subpopulaţiile rasiale/etnice sunt menţinute constante între diferitele grupuri. Cu toate acestea, încă rămân diferenţe mari între albi şi negri în utilizarea multor servicii Medicare. Autorii au studiat tendinţele naţionale în utilizarea cateterizării arterei pulmonare (PAC) în rândul beneficiarilor Medicare în perioada 1999-2013. [4] PAC este o procedură prin care un tub este introdus într-una dintre venele mari ale corpului şi apoi trecut prin inimă pentru a fi plasat în cele din urmă în artera pulmonară. Această procedură era indicată ca parte a gestionării de rutină a insuficienţei cardiace şi a sindromului de detresă respiratorie acută legat de sepsis, printre multe altele. Cu toate acestea, având în vedere dovezile tot mai mari că PAC nu a îmbunătăţit rezultatele pacienţilor, ghidurile de practică clinică ale Colegiului American de Cardiologie şi ale Societăţii de Medicină de Îngrijire Critică recomandă acum *împotriva* utilizării de rutină a PAC. Autorii au studiat datele privind cererile pentru pacienţi internaţi de la Centrele pentru Serviciile Medicare şi Medicaid din 1999 până în 2013 şi au estimat rata de utilizare a unui PAC la 1.000 de internări, mortalitatea la 30 de zile şi durata şederii. 1.000 de internări în 2013), în plus faţă de reducerile anuale ale mortalităţii în spital, mortalităţii de 30 de zile şi duratei şederii. Cu toate acestea, constatările au arătat, de asemenea, că astfel de rate au variat substanţial în funcţie de sex (Fig. 17.4), rasă (Fig. 17.5) şi vârstă (Fig. 17.6). Aceste rezultate au arătat beneficiile suplimentare în limitarea utilizării PAC la unii pacienţi. Între timp, autorii au admis limitările în utilizarea seturilor de date administrative şi incapacitatea de a generaliza la persoanele mai tinere şi neasigurate.

POTENŢIALE DISTINŢII ÎN EVALUAREA SERVICIILOR DE SĂNĂTATE FOLOSIND DATELE DE GRUP

Studiile care evaluează serviciile de sănătate folosind date de grup sunt susceptibile la multe dintre părtinirile care caracterizează studiile etiologice, aşa cum s-a discutat în Capitolul 15 . In plus,

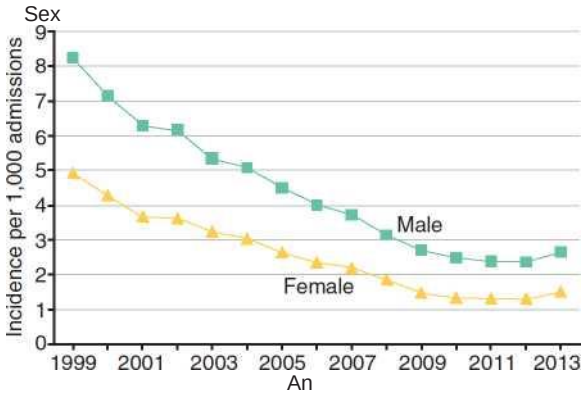


Fig. 17.4 Rata de utilizare a cateterului de arteră pulmonară la 1.000 de internari, în funcţie de sex, între 1999 şi 2013. (Modificat din Ikuta K, Wang Y, Robinson A, şi colab. Tendinţe naţionale în utilizare şi rezultate ale cateterelor de arteră pulmonară printre beneficiarii Medicare, 1999-2013 *JAMA Cardiol.*

2017;2:908-913.)

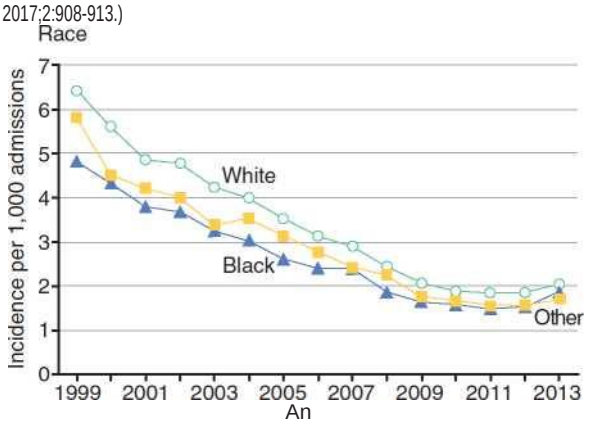


Fig. 17.5 Rata de utilizare a cateterului de arteră pulmonară la 1.000 de internari în funcție de cursă între 1999 și 2013. (Modificat din Ikuta K, Wang Y, Robinson A, și colab. Tendințe naționale în utilizare și rezultate ale cateterelor de arteră pulmonară printre beneficiarii Medicare, 1999-2013. *JAMA Cardiol.* 2017;2:908-913.)

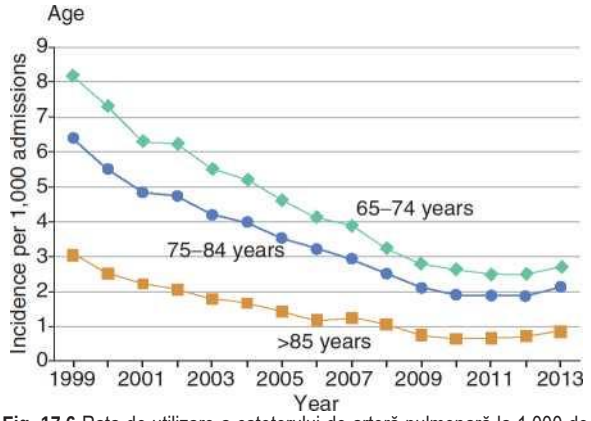


Fig. 17.6 Rata de utilizare a cateterului de arteră pulmonară la 1.000 de internari pe grupe de vârstă între 1999 și 2013. (Modificat din Ikuta K, Wang Y, Robinson A, și colab. Tendințe naționale în utilizare și rezultate ale cateterelor de arteră pulmonară printre beneficiarii Medicare, 1999-2013. *JAMA Cardiol.* 2017;2:908-913.)

anumite părtiniri sunt deosebit de relevante pentru domenii și subiecte de cercetare specifice și pot fi importante în funcție de designul epidemiologic specific selectat. De exemplu, studiile despre relația îngrijirii prenatale cu rezultatele nașterii sunt predispuse la mai multe posibile părtiniri importante. În astfel de studii, întrebarea adresată adesea este dacă îngrijirea prenatală, măsurată prin numărul absolut de vizite prenatale, reduce riscul de prematuritate și greutate mică la naștere. În acest tip de analiză pot fi introduse mai multe părtiniri potențiale. De exemplu, în condițiile egale, o femeie care naște prematur va avea mai puține vizite prenatale (adică sarcina a fost mai scurtă, astfel încât a fost mai puțin timp în care a fost posibil ca ea să „fie în pericol" pentru vizitele prenatale). Rezultatul ar fi o relație artefactuală între mai puține vizite prenatale și prematuritate , doar pentru că gestația a fost mai scurtă. Cu toate acestea, părtinirea poate funcționa și în cealaltă direcție. O femeie care începe îngrijirea prenatală în ultimul trimestru de sarcină probabil că nu va avea o naștere prematură devreme, deoarece a dus deja sarcina în ultimul trimestru. Acest lucru ar duce la o asociere observată a mai puține vizite prenatale cu o probabilitate redusă de naștere prematură timpurie. În plus, femeile care au avut complicații medicale sau au avut un rezultat slab al sarcinii într-o sarcină anterioară pot fi atât de anxioase încât vin pentru mai multe vizite prenatale (unde problemele cu fătul pot fi detectate devreme) și pot fi, de asemenea, expuse un risc mai mare pentru un rezultat slab. Astfel, potențialele părtiniri pot avea loc într-una sau ambele direcții. Dacă astfel de femei prezintă un risc care nu poate fi prevenit, poate fi observată o asociere aparentă a mai multor vizite prenatale cu un rezultat advers.

În cele din urmă, studiile privind rezultatele prenatale bazate pe îngrijirea prenatală sunt adesea părtinitoare prin auto-selectare; adică femeile care aleg să înceapă îngrijirea prenatală la începutul sarcinii sunt adesea mai bine educate și au un statut socio-economic mai înalt, cu atitudini mai pozitive față de îngrijirea sănătății. Astfel, o populație de femei, care, pentru început, prezintă un risc mai mic de rezultate adverse la naștere, se selectează pentru îngrijire prenatală mai devreme. Rezultatul este un potențial pentru o asociere aparentă a îngrijirii prenatale timpurii cu un risc mai scăzut de rezultat negativ al sarcinii, chiar dacă îngrijirea în sine nu are niciun beneficiu real pentru sănătate.

DOI INDICI UTILIZAȚI ÎN STUDIILE ECOLOGICE ALE SERVICIILOR DE SĂNĂTATE

Un indice în evaluarea serviciilor de sănătate care utilizează studii ecologice este mortalitatea evitabilă Analizele *mortalității evitabile* presupun că rata „deceselor evitabile" ar trebui să varieze invers cu disponibilitatea, accesibilitatea și calitatea asistenței medicale în diferite regiuni geografice. Biroul pentru Statistică Națională din Regatul Unit definește mortalitatea evitabilă ca:

Decesele evitabile sunt toate cele definite ca fiind prevenibile, soluționabile sau ambele, unde fiecare deces este numărat o singură dată. În cazul în care o cauză a decesului se încadrează

atât în definiția care poate fi prevenită, cât și în cea care poate fi soluționată, toate decesele din acea cauză sunt contorizate în ambele categorii atunci când sunt prezentate separat. [5]

Condițiile includ tuberculoza, hepatita C, virusul imunodeficienței umane/sindromul imunodeficienței dobândite (HIV/SIDA), neoplasme maligne selectate, tulburări legate de consumul de substanțe, boli cardiovasculare și respiratorii, leziuni neintenționate și intenționate, printre altele.

În mod ideal, mortalitatea evitabilă ar servi ca o măsură a accesibilității, adecvării și eficacității îngrijirii într-o zonă. Decesele cauzate de HIV/SIDA vor fi mai puțin frecvente în comunitățile cu testare și consiliere HIV ample, prietenoase și convenabile și organizații de servicii SIDA de înaltă calitate, adesea găsite în zonele urbane. În zonele rurale, astfel de servicii pot fi mai puțin accesibile, iar diagnosticele pot fi puse numai atunci când un pacient prezintă o boală care definește SIDA. Astfel, pacienții sunt mai susceptibili de a avea o rată de mortalitate mai mare în zonele cu acoperire mai slabă a serviciilor, ceea ce nu ar fi experimentat dacă ar fi trăit într-un mediu urban. Schimbările de-a lungul timpului pot fi reprezentate grafic și comparații cu alte zone. Din păcate, datele necesare pentru o astfel de analiză lipsesc adesea pentru multe dintre condițiile sugerate pentru analizele de mortalitate evitabilă. În plus, este posibil ca datele privind factorii de confuzie să nu fie disponibile și, prin urmare, concluziile rezultate pot fi discutabile.

O a doua abordare este utilizarea *indicatorilor de sănătate* . Cu această abordare, se presupune că anumite afecțiuni santinelă reflectă nivelul general de îngrijire a sănătății, iar modificările incidenței acestor afecțiuni sunt reprezentate grafic în timp și comparate cu datele pentru alte populații. Schimbările și diferențele care sunt găsite sunt apoi legate de schimbările din sectorul serviciilor de sănătate și sunt folosite pentru a deduce inferențe despre cauzalitate. Cu toate acestea, este dificil de știut ce criterii trebuie îndeplinite pentru ca o anumită afecțiune să fie acceptabilă ca indicator de sănătate valid. Ar trebui urmat un proces sistematic pentru a permite identificarea și implementarea unui indicator de sănătate valid. Fiecare indicator trebuie să aibă următoarele atribute: valid, de încredere, relevant, realist, măsurabil, bine cunoscut, poate fi utilizat în evaluare continuă și poate măsura eficient succesul și eșecul. Prima fază a dezvoltării unui indicator este de obicei prin identificarea unei liste de indicatori propuse de către grupul de experți în domeniu, urmată de lista scurtă a indicatorilor care îndeplinesc majoritatea sau toate atributele evidențiate mai sus. A doua fază include testarea pilot, care are ca scop în primul rând testarea disponibilității datelor și estimarea timpului, efortului și finanțelor pentru a colecta informații despre acest indicator. A treia fază de dezvoltare este testarea completă a indicatorilor pe o scară mai mare și ajustarea indicatorului pe baza feedback-ului personalului medical cu privire la utilizarea acestor indicatori. A patra și ultima fază este implementarea integrală a indicatorilor maturi. În această etapă, ar trebui să existe un mandat pentru raportarea indicatorilor și să existe sisteme de colectare, tabelare, analiză și interpretare a datelor, cuplat cu un mecanism de feedback la nivelurile intermediare și periferice ale sistemului de sănătate.

CDC menține 26 de indicatori principali de sănătate (LHI) sub 12 subiecte. LHI-urile Healthy People 2020 sunt date în Caseta 17.3 și poate fi accesat pe site-ul lor (healthypeople.gov). După cum sa menționat mai devreme, decesele evitabile sunt toate cele definite ca fiind prevenibile, soluționabile sau ambele, unde fiecare deces este numărat o singură dată. În cazul în care o cauză a decesului se încadrează atât în definiția care poate fi prevenită, cât și în cea care poate fi soluționată, toate decesele din acea cauză sunt contorizate în ambele categorii atunci când sunt prezentate separat.

Evaluare folosind date individuale

Din cauza limitărilor inerente analizării studiilor care utilizează date grupate (adică, studii în care nu avem date atât cu privire la îngrijirea sănătății [expunerea], cât și asupra rezultatelor particulare de sănătate la nivel individual), studiile care utilizează date individuale sunt, în general, de preferat. Dacă dorim să comparăm două populații, una care primește îngrijirea în curs de evaluare (poate un tratament nou) și una care nu o primește (pacienți cărora li se acordă „îngrijire obișnuită"), trebuie să ne punem următoarele două întrebări pentru a putea deduce inferențe despre eficacitatea îngrijirii:

1. Sunt caracteristicile celor două grupuri comparabile – din punct de vedere demografic, medical și din punct de vedere al factorilor legați de prognostic?
2. Sunt metodele de măsurare comparabile (de exemplu, metodele de diagnostic și modul în care boala este clasificată) în ambele grupuri?

Ambele probleme au fost discutate în capitolele anterioare, deoarece ele se aplică la fel de bine problemelor

de etiologie, prevenire și terapie și, prin urmare, trebuie luate în considerare în orice tip de proiect de studiu.

CASETA 17.3 INDICATORII DE SĂNĂTATE DE LA OAMENI SĂNĂTOȘI 2020 SUNT COMPUȚI DIN 26 DE INDICATORI ORGANIZAȚI ÎN 12 TEME

ACCES LA SERVICIILE DE SĂNĂTATE

- Persoane cu asigurare medicală (AHS-1.1)
- Persoane cu un furnizor obișnuit de îngrijire primară (AHS-3)

SERVICIILE PREVENTIVE CLINICE

- Adulți care primesc screening pentru cancerul colorectal pe baza celor mai recente linii directoare (C-16)
- Adulți cu hipertensiune arterială a căror tensiune arterială este sub control (HDS-12)
- Persoane cu diabet diagnosticat a căror valoare A1c este mai mare de 9% (D-5.1)
- Copiii cărora li se administrează dozele recomandate de vaccinuri DTaP, polio, MMR, Hib, HepB, varicela și PCV până la vârsta de 19-35 de luni (IID-8)

CALITATEA MEDIULUI

- Indicele de calitate a aerului > 100 (EH-1)
- Copii expuși la fumatul pasiv (TU-11.1)

RĂNIRE ȘI VIOLENTĂ

- Decese prin vătămare (IVP-1.1)
- Omucideri (IVP-29)

SĂNĂTATEA MAMELOR, A SUGARULUI ȘI A COPILULUI

- Toate decesele infantile (MICH-1.3)
- Total născuți vii prematuri (MICH-9.1)

SĂNĂTATEA MENTALĂ

- Sinucidere (MHMD-1)
- Adolescenți cu un episod depresiv major în ultimele 12 luni (MHMD-4.1)

NUTRIȚIE, ACTIVITATE FIZICĂ ȘI OBEZITATE

- obiectivele de activitate fizică aerobă și de întărire musculară (PA-2.4)
- Obezitatea în rândul adulților (NWS-9)
- Obezitatea în rândul copiilor și adolescenților (NWS-10.4)
- Aportul zilnic mediu de legume totale (NWS-15.1)

SĂNĂTATEA BUCALĂ

- Copii, adolescenți și adulți care au vizitat medicul dentist în ultimul an (OH-7)

SĂNĂTATEA REPRODUCTIVĂ ȘI SEXUALĂ

- Femeile active sexual care primesc servicii de sănătate a reproducerii (FP-7.1)
- Cunoașterea serostaturii în rândul persoanelor HIV pozitive (HIV-13)

DETERMINANȚI SOCIALI

- Elevii care absolvă liceul la 4 ani după începerea clasei a IX-a (AH-5.1)

SUBSTANȚA AUTOBUZ

- Adolescenți care consumă alcool sau droguri ilicite în ultimele 30 de zile (SA-13.1)
- Consumul excesiv de alcool în ultima lună – adulți (SA-14.3)

TUTUN

- Fumatul adulților (TU-1.1)
- Fumatul de țigări la adolescenți în ultimele 30 de zile (TU-2.2)

O problemă importantă în utilizarea epidemiologiei pentru a studia rezultatele pentru evaluarea serviciilor de sănătate este necesitatea de a aborda stratificarea prognosticului. Dacă se observă o schimbare a rezultatului sănătății după ce a fost furnizat un anumit tip de îngrijire, putem concluziona neapărat că schimbarea se datorează îngrijirii medicale (nou) oferite sau ar putea fi rezultatul diferențelor de prognostic bazate pe comorbiditate - boală preexistentă care poate sau nu fi legată în mod specific de boala studiată, în severitate sau în orice alte afecțiuni asociate care influențează prognosticul? Pentru a aborda aceste probleme, studiile de rezultat medical trebuie să realizeze o stratificare prognostică prin studierea mixului de cazuri și caracterizarea cu atenție a indivizilor studiați pe baza severității bolii.

Să ne întoarcem acum la câteva *modele de studiu* utilizate în evaluarea serviciilor de sănătate.

DESIGNE ALEATORIZATE

Randomizarea elimină problema distorsiunii de selecţie care rezultă fie din auto-selectare de către pacient, fie din selecţia pacientului de către furnizorul de servicii medicale. De obicei, participanţii la studiu sunt desemnaţi să primească un tip de îngrijire faţă de altul, mai degrabă decât să primească îngrijire faţă de nicio îngrijire (Fig. 17.7). Din multe motive, atât etice, cât şi practice, randomizarea pacienţilor pentru a nu primi îngrijiri, de obicei, nu este luată în considerare.

Să luăm în considerare un studiu care a folosit un design randomizat pentru a evalua diferite abordări ale îngrijirii sănătăţii pentru pacienţii vârstnici care au suferit un accident vascular cerebral. Managementul timpuriu, -organizat, în spital a fost recomandat cu fermitate pentru îngrijirea pacienţilor cu AVC. Cu toate acestea, sunt disponibile puţine date din studii controlate bine efectuate pentru a compara îngrijirea spitalicească cu îngrijirea specializată la domiciliu (îngrijire la domiciliu). O alternativă

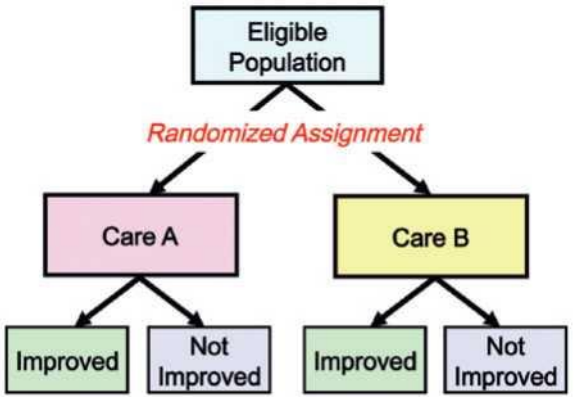


Fig. 17.7 Design of a randomized study comparing care A and care B.

la unitățile de AVC din spital este o echipă specializată în AVC care poate oferi îngrijire oriunde în spital, unde pot fi tratați pacienții cu AVC. Este posibil să nu fie posibil ca fiecare spital să ofere îngrijire într-o unitate specializată tuturor pacienților care au un AVC din cauza limitărilor de spațiu și a altor probleme administrative și financiare, de unde formarea unei echipe de AVC „roaming".

Pentru a identifica structura organizatorică optimă pentru îngrijirea pacienților cu AVC, Kalra și colegii [7] a efectuat un studiu randomizat, controlat pentru a compara eficacitatea a trei forme de îngrijire (Fig. 17.8). Pacienții au fost repartizați aleatoriu într-unul dintre următoarele grupuri: (1) îngrijire oferită într-o unitate de AVC de către un medic specialist în AVC și o echipă multidisciplinară; (2) îngrijire oferită de o echipă multidisciplinară de AVC cu expertiză în managementul AVC; sau (3) îngrijire la domiciliu (îngrijire la domiciliu) asigurată de o echipă de specialiști. Rezultatul a fost mortalitatea sau instituționalizarea, care a fost evaluată la 3, 6 și 12 luni după debutul unui accident vascular cerebral. Datele au fost analizate prin intenție de tratare. La fiecare dintre cele trei momente, pacienții tratați în unitatea de AVC din spital au avut mai puține șanse de a muri sau de a fi instituționalizați decât pacienții din grupul tratați de echipa de AVC sau grupul care a primit îngrijire la domiciliu. Supraviețuirea cumulativă în cele trei grupuri este prezentată în Fig. 17.9 . Studiul sprijină utilizarea unităților specializate pentru AVC pentru îngrijirea pacienților cu AVC.

După cum se vede în Fig. 17.9, an descoperire interesantă și oarecum surprinzătoare din acest studiu este că supraviețuirea a fost mai bună la pacienții care au fost

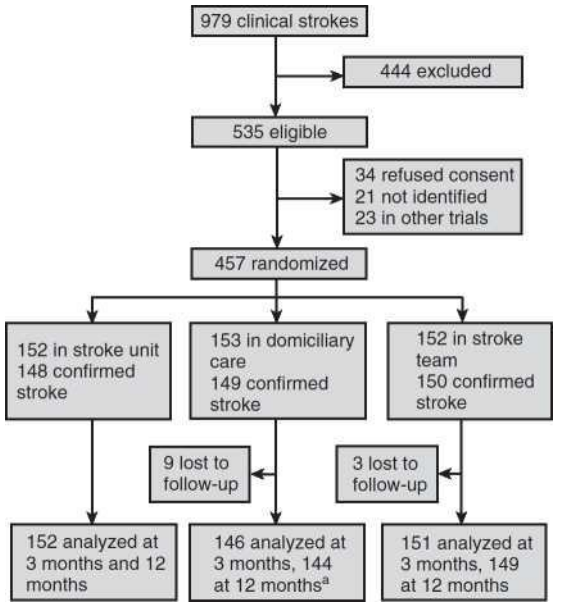
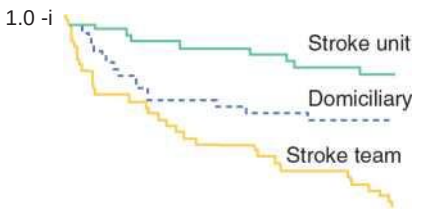
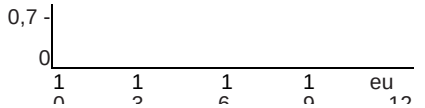

979 clinical strokes
444 excluded
535 eligible
34 refused consent
21 not identified
23 in other trials
457 randomized
152 in stroke unit
148 confirmed stroke
153 in domiciliary care
149 confirmed stroke
152 in stroke team
150 confirmed stroke
9 lost to follow-up
3 lost to follow-up
152 analyzed at 3 months and 12 months
146 analyzed at 3 months, 144 at 12 months[a]
151 analyzed at 3 months, 149 at 12 months

Fig. 17.8 Profile of a randomized trial of strategies for stroke care. [a]Fifty-one patients in this group were admitted to the hospital within 2 weeks of randomization, but are included in the intention-to- treat analysis. (Modified from Kalra L, Evans A, Perez I, et al. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomized controlled trial. *Lancet.* 2000;356:894-899.)



randomizați pentru a primi



Număr în					
Unitate de	152	146	142	140	139
Domiciliu	153	132	125	124	123
Echipa de	152	133	124	122	115

Fig. 17.9 Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier pentru diferite strategii de îngrijire după un accident vascular cerebral acut. (Din Kalra L, Evans A, Perez I, et al. Alternative strategies for stroke care: a prospective randomized controlled trial. *Lancet.* 2000;356:894-899.) îngrijire la domiciliu

(îngrijire la domiciliu) decât la cei randomizaţi să primească îngrijire în spital de către o echipă de accident vascular cerebral.

O posibilă explicaţie pentru această observaţie este că pacienţii din grupul de îngrijire la domiciliu a căror stare sa deteriorat sau care au dezvoltat noi probleme au fost retraşi din îngrijirea la domiciliu şi internaţi într-o unitate de AVC. Aceşti pacienţi au fost încă analizaţi cu grupul de îngrijire la domiciliu, deoarece a fost utilizată o analiză intenţie de tratare care analizează rezultatul conform randomizării iniţiale. Este posibil ca aceşti pacienţi să fi beneficiat de îngrijire în unitatea de AVC şi, dacă da, rezultatul lor ar tinde să îmbunătăţească rezultatele pentru grupul de îngrijire la domiciliu datorită analizei intenţionării de a trata.

Drummond şi colegii [8] a efectuat o urmărire de 10 ani a unui studiu randomizat, controlat de îngrijire într-o unitate de reabilitare a accidentului vascular cerebral. Ei au descoperit că managementul într-o unitate de reabilitare a accidentului vascular cerebral a conferit beneficii de supravieţuire chiar şi la 10 ani după accident vascular cerebral. Motivele exacte nu sunt clare, dar autorii sugerează că o explicaţie poate fi aceea că supravieţuirea pe termen lung este legată de reducerea timpurie a dizabilităţii.

DESIGNE NEALEATORIZATE

Multe intervenţii de îngrijire a sănătăţii nu pot fi supuse unor studii randomizate din mai multe motive. În primul rând, astfel de încercări sunt adesea complexe din punct de vedere logistic şi extrem de costisitoare . Deoarece atât de multe măsuri diferite de îngrijire a sănătăţii sunt utilizate la un moment dat, este posibil să nu fie fezabil să le supui pe toate evaluărilor randomizate. În al doilea rând, problemele etice pot fi percepute ca apar în studiile de evaluare a serviciilor de sănătate. În mod specific, randomizarea poate fi văzută ca un proces inacceptabil de mulţi pacienţi şi de furnizorii lor de asistenţă medicală. În al treilea rând, studiile randomizate durează adesea mult timp pentru a fi finalizate; deoarece programele de îngrijire a sănătăţii şi problemele de sănătate se modifică în timp, atunci când rezultatele studiului sunt în sfârşit obţinute şi analizate, acestea pot să nu mai fie în totalitate relevante. Din aceste motive, mulţi cercetători din domeniul sănătăţii caută abordări alternative care ar putea oferi cel puţin unele informaţii. O astfel de abordare discutată mai sus – *cercetarea rezultatelor* – se referă în general la utilizarea datelor din studii nerandomizate care folosesc adesea seturi mari de date existente (sau aşa-numitele „date mari").

Înainte-După proiectare (controale istorice)

Dacă randomizarea nu este posibilă sau nu va fi utilizată din orice motiv, un posibil design de studiu pentru a evalua un program este de a compara persoanele care au primit îngrijire înainte de stabilirea unui program (sau înainte ca măsura de îngrijire a sănătăţii să devină disponibilă) cu cei care au primit îngrijire din program după ce acesta a fost stabilit (sau după ce măsura a devenit disponibilă). Care sunt problemele cu designul *înainte-după* ? În primul rând, datele obţinute în fiecare dintre cele două perioade nu sunt adesea comparabile nici din punct de vedere al calităţii, nici din punct de vedere al completitudinii. Când se dezvoltă o nouă formă de furnizare a serviciilor de sănătate, evaluatorii programului ar putea dori să includă persoane care au fost tratate în trecut, înainte de începerea programului, ca grup de comparaţie. Datele despre persoanele tratate după începerea noului program pot fi colectate folosind un instrument de cercetare bine conceput, în timp ce datele pentru pacienţii anteriori pot include doar cele care ar putea fi disponibile din înregistrările medicale care au fost concepute şi utilizate numai în scopuri clinice sau administrative. Dacă găsim o diferenţă de rezultat, este posibil să nu ştim dacă diferenţa observată este un rezultat al efectului programului sau al diferenţelor în calitatea datelor din cele două perioade de timp.

În al doilea rând, dacă vedem o diferenţă – de exemplu, mortalitatea este mai mică după iniţierea unui program decât înainte de iniţierea acestuia – nu ştim dacă diferenţa se datorează programului în sine sau altor factori care s-ar fi putut schimba în timp, cum ar fi locuinţa, alimentaţia, alte aspecte ale stilului de viaţă sau utilizarea altor servicii de sănătate.

În al treilea rând, există o problemă de selecţie. Adesea, este dificil de ştiut dacă populaţia studiată după instituirea unui program este de fapt similară cu cea observată înainte de stabilirea programului în ceea ce priveşte alţi factori care ar putea afecta rezultatul.

Înseamnă asta că studiile *înainte-după* nu au nicio valoare? Nu, nu. Dar înseamnă că astfel de studii pot oferi doar o sugestie – şi sunt rareori concludente – în demonstrarea eficacităţii unui nou serviciu de sănătate.

Un proiect *înainte-după* a fost utilizat într-un studiu pentru a evalua impactul sistemului de plăţi prospective Medicare (PPS) din Statele Unite asupra calităţii îngrijirii. [9]

Studiul a fost stimulat de îngrijorarea că PPS, cu durata sa de spitalizare strict reglementată şi stimulente pentru reducerea costurilor, ar fi putut afecta negativ calitatea îngrijirii. Designul *înainte-după* a fost selectat deoarece PPS a fost instituit la nivel naţional, astfel încât un proiect de cohortă prospectiv nu a putut fi utilizat. Datele pentru aproape 17.000 de pacienţi cu Medicare care au fost spitalizaţi în 1981-82

înainte de instituirea PPS au fost comparate cu datele pentru pacienţii spitalizaţi în 1985-86 după ce PPS a fost în vigoare. Calitatea îngrijirii a fost evaluată pentru cinci boli: (1) insuficienţă cardiacă congestivă, (2) infarct miocardic, (3) pneumonie, (4) accident cerebrovascular şi (5) fracturi de şold. Rezultatele au fost ajustate în funcţie de nivelul de boală a pacientului la internarea în spital. Deşi nu s-a constatat că PPS este asociată cu o creştere a mortalităţii la 30 de zile sau a mortalităţii la 6 luni, a fost observată o creştere a instabilităţii la externare (definită ca prezenţa unor condiţii la externare despre care clinicienii sunt de acord să fie corectate înainte de externare sau monitorizate după externare şi care poate duce la rezultate slabe dacă nu sunt corectate). [10] Autorii subliniază că alţi factori s-ar putea, de asemenea, să se fi schimbat în timpul înainte şi după instituirea PPS. Deşi proiectarea *înainte-după* a fost probabil singura proiectare posibilă pentru problema abordată în acest studiu, studiul este totuşi susceptibil la unele dintre problemele acestui tip de proiectare, care au fost discutate mai devreme.

Când schimbarea riscului rezultatului este dramatică, proiectarea *înainte-după* este asemănătoare cu aşa-numitul *experiment natural* (vezi Capitolul 14 , secţiunea intitulată „Abordări ale etiologiei în populaţiile umane"). De exemplu, ar fi dificil de explicat scăderea marcată a ratelor de spitalizare pentru diabet şi meningită prin alte motive decât introducerea insulinei şi, respectiv, a streptomicinei.

Proiectare nerandomizată simultană (program fără program)

O opţiune pentru a evita problemele schimbărilor care apar în timpul calendaristic este de a efectua o comparaţie simultană a două populaţii care nu sunt randomizate, în care o populaţie este deservită de program şi cealaltă nu. Acest tip de design este, de fapt, un studiu de cohortă în care tipul de îngrijire medicală studiată reprezintă „expunerea". Ca în orice studiu de cohortă, se pune problema cum să selectăm grupurile expuse şi neexpuse pentru studiu.

În ultimii ani, un interes considerabil s-a concentrat asupra faptului că volumul mai mare al spitalelor şi volumul mai mare al chirurgilor se referă la rezultate şi costuri mai bune ale pacientului şi au fost efectuate multe studii pe aceste aspecte. Un exemplu de studiu simultan, nerandomizat al volumului spitalului este cel raportat de Wallenstein şi colegii săi. [11] Acest studiu a explorat dacă diferenţele dintre rezultatele pacienţilor din diferite spitale sunt legate de volumul procedurilor spitaliceşti efectuate. Autorii au studiat spitalizările pacienţilor care au suferit histerectomie laparoscopică, cea mai frecventă procedură ginecologică majoră (600.000 de operaţii anuale) din Statele Unite. Ei au examinat relaţia dintre complicaţiile din spital (intraoperatorie, locul chirurgical şi medical), precum şi durata şederii şi costul în timpul spitalizării indexate cu volumul intervenţiilor chirurgicale efectuate de medici şi în general în spital. [11] După cum se vede în Tabelul 17.1 , a fost găsită o relaţie doză-răspuns: cele mai mari complicaţii în spital, durata şederii şi costurile au avut loc în spitalele care au avut cel mai mic volum de histerectomie pe an. Constatarea că spitalele care efectuează mai multe histerectomii au durate mai mici de şedere şi costuri are implicaţii potenţiale importante de politică şi pledează pentru regionalizarea serviciilor chirurgicale ginecologice.

TABLE 17.1 Association Between Hospital Volume of Laparoscopic Hysterectomies Performed Per Year and Morbidity, Mortality, and Resource Utilization

	NUMBER OF PROCEDURES		
	<49.4/year	46.4-105/year	>105/year
Any complication (%)	5.8	5.0	4.7
Intraoperative complications (%)	2.4	2.2	2.1
Surgical site complications (%)	2.6	2.3	1.8
Medical complications (%)	1.4	1.1	1.2
Length of stay longer than 2 days (%)	10.0	7.8	5.3
Cost (dollars)	$6,527.00	$5,809.00	$5,561.00
Death (%)	0.02	0.01	0.01

Modified from Wallenstein ME, Ananth CV, Kim JH, et al. Effect of surgical volume on outcomes for laparoscopic hysterectomy for benign indications. *Obstet Gynecol.* 2012;119:709-716.

Este posibil ca constatările referitoare la volumele mai mari ale spitalelor cu rezultate mai bune ale pacientului să se datoreze volumelor mai mari de proceduri efectuate de chirurgii din aceste spitale, mai degrabă decât volumelor totale de proceduri efectuate la aceste spitale. Birkmeyer și colegii au abordat această problemă. [12] Folosind datele privind cererile Medicare pentru 1998 și 1999, au examinat mortalitatea în rândul tuturor celor 474.108 pacienți care au suferit una dintre cele patru proceduri cardiovasculare sau cele patru proceduri de rezecție a cancerului (Fig. 17.10). Ei au descoperit că pentru majoritatea procedurilor rata mortalității a fost mai mare la pacienții operați de chirurgi cu volum mic decât la pacienții operați de chirurgi cu volum mare. Această relație a avut loc indiferent de volumul chirurgical al spitalului în care a fost efectuată intervenția chirurgicală.

Comparație între utilizatori și neutilizatori

O abordare pentru un studiu simultan, nerandomizat este de a compara un grup de persoane care utilizează un serviciu de sănătate cu un grup de persoane care nu (Fig. 17.11).

Problema auto-selecției inerentă acestui tip de design a

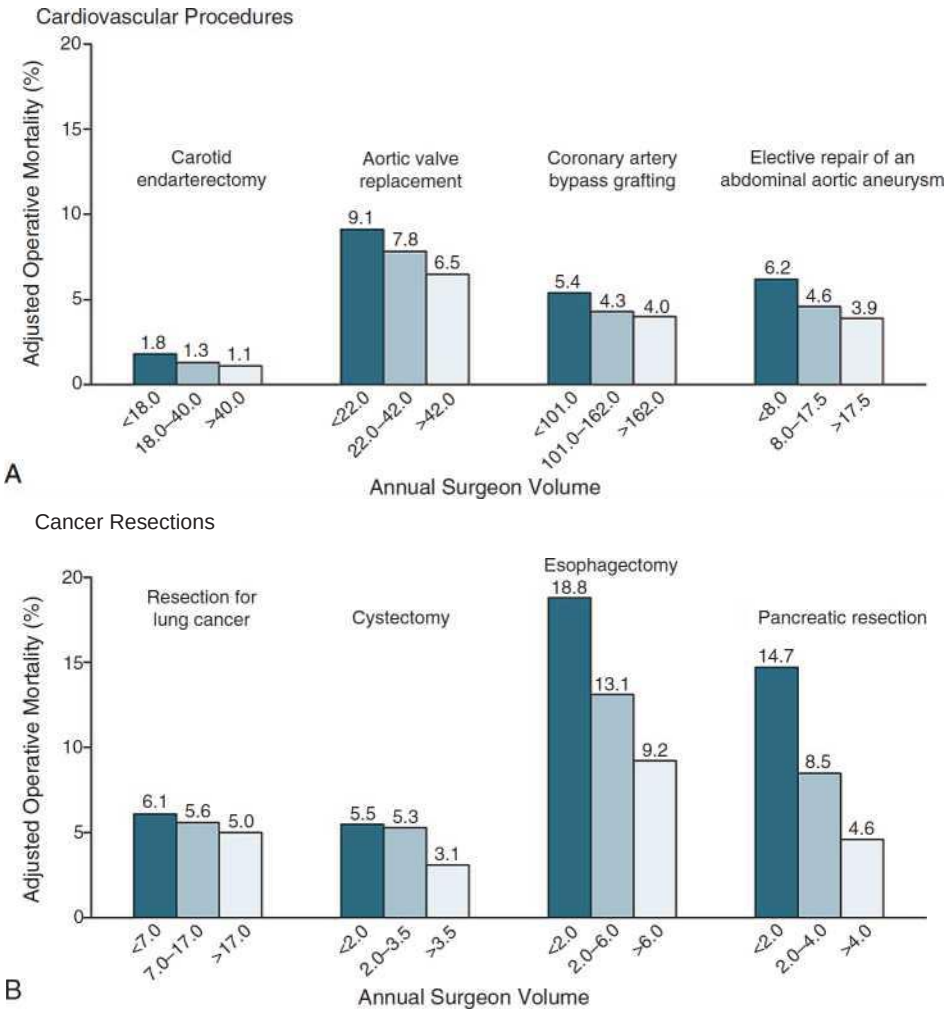


Fig. 17.10 Adjusted operative mortality among Medicare patients in 1998 and 1999 according to level of surgeon volumefor four cardiovascular procedures (A) and four cancer resection procedures (B). Operative mortality was defined as the rate of death before hospital discharge or within 30 days after the index procedure. Surgeon volume was based on the total number of procedures performed. (From Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Surgeon volume and operative mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2003;349:2117-2127.)

fost recunoscută de mult timp. Haruyama și

colegii săi au studiat asocierea dintre utilizarea personală a controalelor generale de sănătate (GHC) și cheltuielile medicale (ME) la o populație japoneză de vârstă mijlocie (Tabelul 17.2). [13]

În acest studiu, autorii au recrutat 33.417 de locuitori din orașul Soka, Prefectura Saitama, Japonia și au studiat utilizarea lor GHC din 2008 până în 2010. Utilizarea GHC-urilor a fost împărțită în zero ori (neutilizatori), de una până la trei ori (utilizatori de frecvență joasă) și de patru până la șase ori (utilizatori de frecvență înaltă). În comparație cu cei care nu utilizează, cei cu frecvență înaltă au prezentat ME în ambulatoriu semnificativ mai mari din punct de vedere statistic. În plus, utilizatorii cu frecvență joasă și înaltă au prezentat ME și ME totale statistic semnificativ mai mici decât cei care nu au utilizat. Autorii au concluzionat că ME ambulatoriu a crescut odată cu frecvența de participare la GHC, iar diagnosticul precoce facilitat de consultarea precoce în ambulatoriu este mai probabil să conducă la o ușoară creștere a ME ambulatoriu, dar o scădere a ME staționați pentru boli grave, ducând la o scădere a costului total al îngrijirii sănătății.

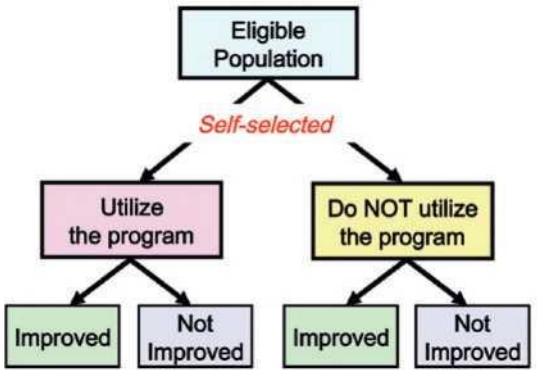


Fig. 17.11 Proiectarea unui studiu de cohortă nerandomizat care compară utilizatorii cu cei neutilizatori ai unui program.

Un alt exemplu de diferențe între caracteristicile - grupurilor comparate este dat de un studiu realizat de Gierisch și colab. privind neaderarea la depistarea cancerului de sân cu examene mamografice periodice. [14] În acest studiu, femeile neaderente au avut mai multe șanse decât femeile aderente să aibă vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani și să aibă o stare de sănătate echitabilă sau slabă, precum și dificultăți în a face mamografii. Deoarece aceste variabile sunt legate de cancerul de sân (și de mortalitatea de orice cauză), ele trebuie luate în considerare atunci când se utilizează un design nerandomizat pentru a examina eficacitatea screening-ului cancerului de sân.

Deși putem încerca să abordăm problema selecției prin caracterizarea profilului de prognostic al celor care folosesc îngrijirea și al celor care nu, atâta timp cât grupurile nu sunt randomizate, rămânem cu o incertitudine râvnătoare cu privire la faptul că în studiu nu au fost identificați anumiți factori care ar fi putut diferenția utilizatorii și neutilizatorii și, prin urmare, au afectat rezultatul sănătății.

Comparația populațiilor eligibile și neeligibile

Din cauza problemei posibilelor distorsiuni de selecție în compararea grupurilor de utilizatori cu neutilizatorii, o altă abordare compară persoanele care sunt eligibile pentru îngrijirea care este evaluată cu un grup de persoane care nu sunt eligibile (Fig. 17.12).

Presupunerea care se face aici este că eligibilitatea sau neeligibilitatea nu este legată nici de prognostic, nici de rezultat; prin urmare, nu este introdusă nicio prejudecată de selecție care ar putea afecta concluziile din studiu. De exemplu, criteriile de eligibilitate pot include tipul de angajator sau zona de recensământ de reședință. Cu toate acestea, chiar și cu acest design, trebuie să fiți în alertă pentru factorii care pot introduce prejudecăți de selecție. De exemplu, în mod clar, tractul de recensământ de reședință poate avea legătură cu statutul socio-economic.

TABLE 17.2 Odds Ratio (and 95% Confidence Intervals) of Any Medical Consultation (Defined as Seeing a Doctor in a Period of 1 Year) According to Subgroups of General Health Checkup Utilization in Middle-Aged Japanese Population, 2010

	Nonutilizers	Low-Frequency	High-
Outpatient	1.00	2.90 (2.61-3.22)	4.37 (3.88-4.92)
Inpatient	1.00	0.79 (0.71-0.88)	0.75 (0.67-0.83)

Modified from Haruyama Y, Yamazaki T, Endo M, et al. Personal status of general health checkups and medical expenditure: a large-scale community-based retrospective cohort study. *J Epidemiol.* 2017;27(5):209-214.

Problema găsirii unui adecvat

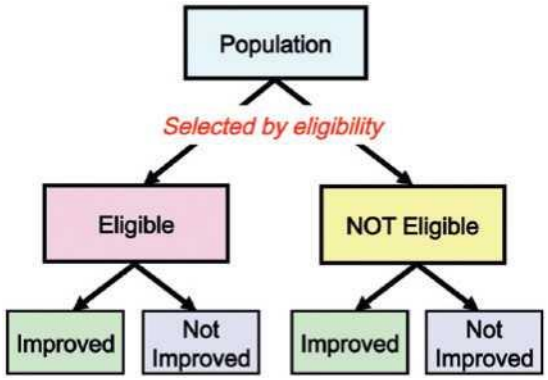


Fig. 17.12 Proiectarea unui studiu de cohortă nerandomizat care compară persoanele eligibile cu persoanele neeligibile pentru un program.

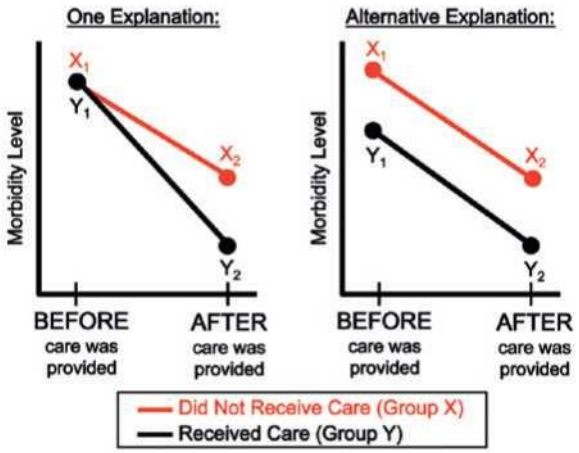


Fig. 17.13 Două explicații posibile care ar avea ca rezultat o diferență observată de morbiditate între Grupul X și Grupul Y după ce Grupul Y (indicat cu *negru)* a primit un serviciu de asistență medicală.

populația neeligibilă pentru comparație poate fi critică. Cu toate acestea, persoanele neeligibile pot fi selectate din cartiere similare care ar putea compensa preocuparea privind asigurarea comparabilității statutului socioeconomic. În plus, deoarece diferențele dintre indivizii eligibili și neeligibili pot afecta și validitatea externă, ocazional ajustarea pentru variabilele care diferă între acești indivizi îmbunătățește validitatea externă.

Modele combinate

Fig. 17.13 prezintă un rezultat ipotetic dintr-un studiu nerandomizat care compară nivelul de morbiditate dintr-un grup care *nu a* primit un serviciu de sănătate (Grupa X, prezentată cu *roșu)* cu nivelul de morbiditate dintr-un grup care *a* primit serviciul de sănătate (Grupa Y, prezentată cu *negru)*. Deoarece nivelul de morbiditate observat este mai scăzut pentru grupul Y decât pentru grupul X, am putea fi tentați să concluzionăm din aceste rezultate că serviciul de sănătate reduce morbiditatea. Totuși, așa cum se vede în Smochin. 17.13 *(stânga figurii),* pentru a ajunge la această concluzie, trebuie să presupunem că nivelurile inițiale de morbiditate în cele două grupuri au fost comparabile la un moment dat înainte ca îngrijirea să fie acordată grupului Y. Dacă nivelurile de morbiditate pentru X_1 și Y_1 ar fi similare, am putea interpreta constatarea unui nivel mai scăzut de morbiditate în grupul Y (Y_2) decât în grupul X_2 ca fiind probabil la un moment dat după îngrijirea X2. au rezultat din îngrijirea acordată.

Totuși, așa cum se vede în Fig. 17.13 *(dreapta figurii),* este posibil ca grupurile să fi fost inițial diferite și ca prognozele lor să fi fost diferite în acel moment chiar înainte de a fi acordată orice îngrijire. Dacă ar fi așa, orice diferență de morbiditate observată după îngrijire (adică, $Y2_{mai}$ mică decât $X2_{)}$ ar putea reflecta doar diferențele originale la momentul înainte de administrarea îngrijirii și nu ar arunca neapărat nicio lumină asupra eficacității îngrijirii oferite. Fără date privind nivelurile de morbiditate în cele două grupuri înainte de administrarea îngrijirii („linie de bază"), această din urmă explicație a observațiilor nu poate fi exclusă.

Având în vedere această problemă, o altă abordare a evaluării programului este utilizarea unui *design combinat,* care combină un proiect *înainte-după cu un proiect fără program* . Această abordare este demonstrată în exemplul următor, în care a fost evaluată îngrijirea în ambulatoriu pentru durerile de gât la copii.

Studiul este conceput pentru a evalua eficacitatea îngrijirii în ambulatoriu pentru durerile de gât la copii, determinând dacă copiii care sunt eligibili pentru îngrijire experimentează rate mai scăzute de complicații ale gâtului „streptococic" netratat, cum ar fi glomerulonefrita (inflamația rinichilor) sau tulburările neuropsihiatrice pediatrice asociate cu streptococi și infecțiile cu AS), cum ar fi copiii care nu sunt eligibili. Motivul a fost următorul: gâtul „streptococ" este frecvent la copii. Gâtul „streptococ" netratat poate duce la complicații precum infecția rinichilor. Dacă gâtul „streptococ" este tratat corespunzător, complicațiile pot fi prevenite. Prin urmare, dacă aceste programe sunt eficiente în tratarea gâtului „streptococi", mai puține

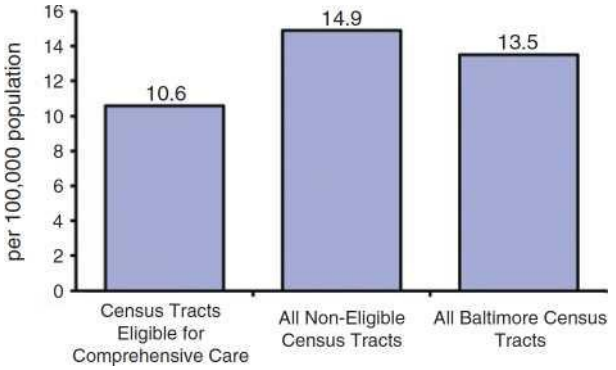


Fig. 17.14 Comprehensive care and rheumatic fever incidence per 100,000, 1968-70; Baltimore, black population, aged 5 to 14 years. (Modified from Gordis L. Effectiveness of comprehensive-care programs in preventing rheumatic fever. *N Engl J Med.* 1973;289:331-335.)

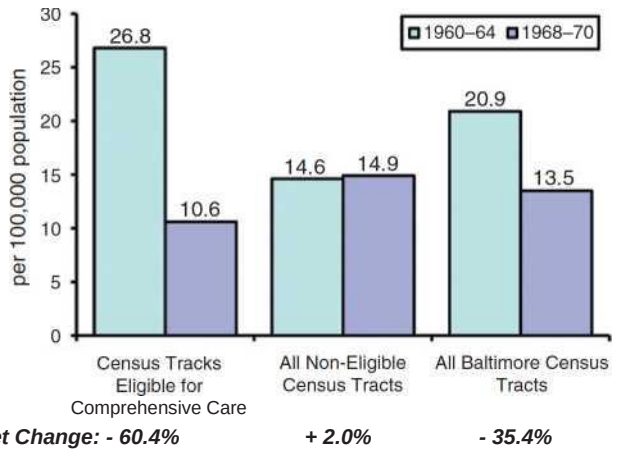


Fig. 17.15 Comprehensive care and changes in rheumatic fever incidence per 100,000, 1960-64 and 1968-70; Baltimore, black population, aged 5 to 14 years. (Modified from Gordis L. Effectiveness of comprehensive-care programs in preventing rheumatic fever. *N Engl J Med.* 1973;289:331-335.)

cazurile de complicaţii ar trebui să apară la copiii care primesc tratamentul.

Este posibil să se identifice şi să se compare subgrupuri de copii şi adolescenţi şi să se compare ratele lor de complicaţii de la „streptococul" netratat. Grupurile ar putea include rezidenţi ai secţiilor de recensământ care îndeplinesc criteriile de eligibilitate pentru îngrijire cuprinzătoare şi rezidenţi ai secţiilor de recensământ care nu îndeplinesc aceste criterii de eligibilitate pentru îngrijirea cuprinzătoare. Ambele ar putea fi apoi comparate cu oraşul sau oraşul în ansamblu.

Un exemplu istoric din cercetările Dr. Gordis [15] arată o altă complicaţie a faringitei „streptococice" – febra reumatică, care a fost mult mai frecventă în secolul trecut decât în prezent. Fig. 17.14 prezintă un *program – nici un program* de comparare a ratelor febrei reumatice la copiii de culoare din Baltimore City. La copiii eligibili pentru îngrijire cuprinzătoare pe baza sectoarelor lor de recensământ, rata febrei reumatice a fost de 10,6 la 100.000, comparativ cu 14,9 la 100.000 la cei care nu erau eligibili. Deşi rata a fost mai mică în grupul eligibil în această comparaţie simultană, diferenţa nu a fost dramatică.

Următoarea analiză a acestui examen de proiectare a combinaţiei a arătat modificări ale ratelor febrei reumatice de-a lungul timpului atât la populaţiile eligibile, cât şi la cele neeligibile.

După cum se vede în Fig. 17.15 , rata febrei reumatice a scăzut cu 60% în sectoarele de recensământ eligibile din 1960 până în 1964 (înainte de stabilirea programelor) până în

1968-70 (după funcţionarea programelor). În tracturile neeligibile, incidenţa febrei reumatice a fost în esenţă neschimbată (+ 2%). Astfel, ambele părţi ale designului combinaţiei sunt în concordanţă cu un declin legat de îngrijirea disponibilă.

Cu toate acestea, deoarece multe schimbări au avut loc în oraşul Baltimore în această perioadă, nu era sigur dacă îngrijirea oferită de programe a fost într-adevăr responsabilă pentru scăderea febrei reumatice. Prin urmare, a fost efectuată o altă analiză. La copii, infecţia streptococică a gâtului poate fi fie simptomatică, fie asimptomatică. În mod clar, doar un copil cu o durere în gât simptomatică ar fi fost adus la o clinică. Dacă emitem ipoteza că îngrijirea din clinică a fost responsabilă pentru reducerea incidenţei febrei reumatice , ne-am aştepta ca scăderea incidenţei să fie limitată la copiii cu dureri de gât clinice simptomatice care ar fi căutat îngrijire şi să nu fi apărut la copiii asimptomatici care nu au avut infecţii aparente clinic.

După cum se vede în Fig. 17.16 , întregul declin a fost limitat la copiii cu infecţie anterioară clinic evidentă; nu s-a produs nicio modificare a incidenţei febrei reumatice la acei copii cu gât asimptomatic „streptococi". Prin urmare, aceste constatări sunt foarte în concordanţă cu sugestia că îngrijirea medicală sau un factor strâns asociat cu aceasta a fost responsabilă pentru scăderea incidenţei febrei reumatice.

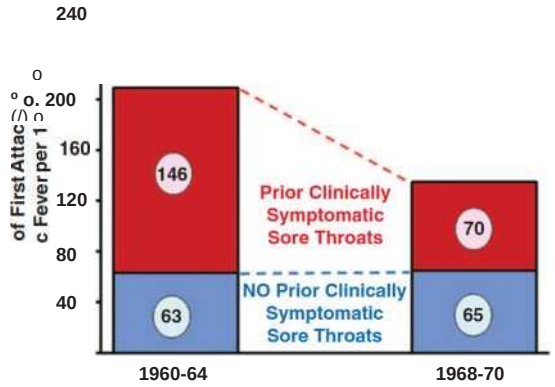


Fig. 17.16 Changes in the annual incidence oftirst attacksof rheumatic fever in relation to the presence or absence preceding clinically symptomatic sore throat. As seen in the figure, the entire decline in first attacks of rheumatic fever was due to a decline in first attacks of rheumatic fever that were preceded by clinically symptomatic sore throats. (Modified from Gordis L. Effectiveness of comprehensive-care programs in preventing rheumatic fever. *N Engl J Med.* 1973;289:331-335.)

Studii de caz-control

Utilizarea designului caz-control pentru evaluarea serviciilor de sănătate, inclusiv vaccinurile şi alte forme de prevenire şi programe de screening, a suscitat un interes din ce în ce mai mare în domeniul sănătăţii publice. Deşi designul caz-control a fost aplicat în primul rând la studiile etiologice, atunci când se pot obţine date adecvate, acest design poate servi ca un surogat util, dar limitat, pentru studiile randomizate. Cu toate acestea, deoarece acest design necesită definirea şi specificarea cazurilor, este cel mai aplicabil studiilor de *prevenire* a bolilor specifice. „Expunerea" este atunci măsura preventivă specifică sau altă măsură de sănătate care este evaluată. Ca şi în majoritatea cercetărilor privind serviciile de sănătate, stratificarea în funcţie de severitatea bolii şi de alţi posibili factori de prognostic este esenţială pentru interpretarea adecvată a rezultatelor. Problemele metodologice asociate cu astfel de studii (care sunt discutate pe larg în Capitolul 7) apar şi atunci când proiectarea caz-control este utilizată pentru evaluarea eficienţei . În special, aceste studii trebuie să abordeze selecţia controalelor şi problemelor asociate cu factorii de confuzie.

Concluzie

Acest capitol a trecut în revistă aplicarea modelelor de studii epidemiologice de bază la evaluarea serviciilor de sănătate. Multe dintre problemele care apar sunt similare cu cele care apar în studiile etiologice, deşi uneori prezintă o întorsătură diferită. În studiile etiologice, ne interesează în primul rând posibila asociere a unui potenţial factor cauzal şi a unei boli specifice, iar factori precum accesibilitatea serviciilor de sănătate reprezintă adesea posibili factori de confuzie care trebuie luaţi în considerare. De exemplu, în studiul multietnic al aterosclerozei, evaluarea factorilor determinanţi ai fibrilaţiei atriale trebuie să ţină cont de potenţialul efect de confundare al statutului asigurării de sănătate (un marker al accesului la asistenţă medicală), deoarece diagnosticul acestei afecţiuni se face adesea în timpul întâlnirii pacientului cu un medic.[16]

În studiile de evaluare a îngrijirii sănătăţii, suntem interesaţi în primul rând de posibilele asocieri ale unei activităţi de îngrijire a sănătăţii sau de prevenire şi un anumit rezultat al bolii, iar factori precum boala preexistentă şi alţi factori de prognostic şi de risc devin potenţiali factori de confuzie care trebuie luaţi în considerare. În consecinţă,

deşi rămân multe dintre aceleaşi probleme de proiectare, accentul în cercetarea evaluării este adesea pus pe probleme diferite de măsurare şi evaluare. Studiul randomizat rămâne metoda optimă pentru demonstrarea eficacităţii unei intervenţii de sănătate. Cu toate acestea, problemele etice pot rămâne în joc, deoarece poate fi lipsit de etică să renunţi la un tratament cunoscut sau eficient într-un proiect de studiu randomizat. În iniţierea oricărui studiu de evaluare a asistenţei medicale, ar trebui să ne întrebăm de la început dacă este plauzibil din punct de vedere biologic şi clinic, având în vedere cunoştinţele noastre actuale, să ne aşteptăm la un beneficiu specific de la îngrijirea evaluată.

Din motive practice, observaţiile nerandomizate sunt, de asemenea, necesare şi trebuie valorificate în încercarea de a ne extinde eforturile de evaluare a serviciilor de sănătate. Criticii studiilor randomizate au subliniat că astfel de studii au inclus – şi pot include doar – o mică parte din toţi pacienţii care primesc îngrijire în sistemul de sănătate, astfel încât generalizarea rezultatelor este o problemă potenţială. Deşi acest lucru este adevărat, generalizarea este o problemă cu orice studiu, indiferent cât de mare este populaţia studiată. Cu toate acestea, chiar dacă perfecţionăm şi mai mult metodologia studiilor clinice, avem nevoie şi de metode îmbunătăţite pentru a îmbunătăţi informaţiile care pot fi obţinute din evaluările nerandomizate ale serviciilor de sănătate.

Studiul componentelor specifice ale îngrijirii, mai degrabă decât un program de îngrijire în sine, este esenţial. În acest fel, dacă un element eficient poate fi identificat într-un amestec de mai multe modalităţi, celelalte pot fi eliminate şi calitatea îngrijirii poate fi îmbunătăţită într-un mod rentabil.

În Capitolul 18 , discuţia despre evaluare este extinsă la un tip specific de program de servicii de sănătate: screening-ul (depistarea precoce) a bolilor la populaţiile umane.

REFERINȚE

1. Frost WH. Emiterea contului în sănătatea publică. *Am J Sănătate Publică.* 1925;15:394-397.
2. Chapin CV Comentarii despre „Redarea unui cont pentru sănătatea publică", de Frost. *Am J Sănătate Publică.* 1925;15:397-398.
3. Butler D. Când Google a greşit gripa. *Natură.* 2013;494(7436): 155-156.
4. Ikuta K, Wang Y, Robinson A, et al. Tendinţele naţionale în utilizarea şi rezultatele cateterelor de arteră pulmonară în rândul beneficiarilor de asistenţă medicală, 1999-2013. *JAMA Cardiol.* 2017;2(8):908-913.
5. Oficiul Naţional de Statistică. *Revizuirea definiţiei mortalităţii evitabile.* Cardiff: Guvernul Regatului Unit; 2015.
6. Khoja T, Farag MK. *Rezumat al indicatorilor: monitorizarea, evaluarea şi supravegherea calităţii asistenţei medicale* . Regatul Arabiei Saudite: Ministerul Sănătăţii; 1995.
7. Kalra L, Evans A, Perez I, et al. Strategii alternative pentru îngrijirea accidentului vascular cerebral: un studiu prospectiv controlat randomizat. *Lancet* . 2000;356:894-899.
8. Drummond AE, Pearson B, Lincoln NB şi colab. Urmărirea pe zece ani a unui studiu randomizat controlat de îngrijire într-o unitate de reabilitare a accidentului vascular cerebral. *BMJ* . 2005;331:491-492.
9. Kahn KL, Rubenstein LV, Draper D şi colab. Efectele sistemului de plată prospectiv bazat pe DRG asupra calităţii îngrijirii pentru pacienţii spitalizaţi Medicare: o introducere în serie. *JAMA* . 1990;264:1953-1955.
10. Kosecoff J, Kahn KL, Rogerts WH, et al. Sistemul de plată potenţial şi deprecierea la externare: povestea „mai rapid şi mai bolnav" revizuită. *JAMA* . 1990;264:1980-1983.
11. Wallenstein ME, Ananth CV, Kim JH, et al. Efectul volumului chirurgical asupra rezultatelor pentru histerectomia laparoscopică pentru indicaţii benigne. *Obstet Gynecol* . 2012;119:709-716.
12. Birkmeyer JD, Stukel TA, Siewers AE, et al. Volumul chirurgului şi mortalitatea chirurgicală în Statele Unite. *N Engl J Med* . 2003;349:2117-2127.
13. Haruyama Y, Yamazaki T, Endo M, et al. Starea personală a controalelor generale de sănătate şi a cheltuielilor medicale: un studiu de cohortă retrospectiv la scară largă, bazat pe comunitate. *J Epidemiol* . 2017;27(5):209-214.
14. Gierisch JM, Earp JA, Brewer NT, et al. Predictori longitudinali ai neaderentei la întreţinerea mamografiei. *Biomarkeri de epidemiol de cancer Prev.* 2010;19(4):1103-1111.
15. Gordis L. Eficacitatea programelor de îngrijire cuprinzătoare în prevenirea febrei reumatice. *N Engl J Med* . 1973;289:331-335.
16. Lin GM, Colangelo LA, Lloyd-Jones DM, et al. Asocierea apneei în somn şi a sforăitului cu fibrilaţia atrială incidentă în studiul multietnic al aterosclerozei. *Am J Epidemiol* . 2015;182: 49-57.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 17

1 | *All of the following are measures of process of health care in a clinic* except*:*

a. Proportion of patients in whom blood pressure is measured
b. Proportion of patients who have complications of a disease
c. Proportion of patients advised to stop smoking
d. Proportion of patients whose height and weight are measured
e. Proportion of patients whose bill is reduced because of financial need

Măsura în care un anumit tratament, serviciu, procedură, program sau altă intervenţie de asistenţă medicală specifică face ceea ce este destinat să facă atunci când este utilizat într-o populaţie care locuieşte în comunitate este denumită:

a. Eficacitatea
b. Eficacitatea
c. Modificarea efectului
d. Eficienţă
e. Nici una dintre cele de mai sus

3 *Măsura în care un anumit tratament, serviciu, procedură, program sau altă intervenţie de îngrijire a sănătăţii produce un rezultat benefic în condiţii ideale controlate este:*

a. Eficacitatea
b. Eficacitatea
c. Modificarea efectului
d. Eficienţă
e. Nici una dintre cele de mai sus

O problemă majoră în utilizarea unui proiect de control istoric pentru evaluarea unui serviciu de sănătate folosind fatalitatea de caz (FC) ca rezultat este că, dacă FC este mai scăzută după ce a început furnizarea serviciului de sănătate, atunci:

a. The lower CF could be caused by changing prevalence of the disease
b. The lower CF may be a result of decreasing incidence
c. The lower CF may be an indirect effect of the new health service
d. The CF may have been affected by changes in factors that are not related to the new health service
e. None of the above

Întrebarea 5 se bazează pe informaţiile de mai jos:

Caz-mortalitate în spital (FC) pentru 100 de bărbaţi netrataţi într-o unitate de îngrijire coronariană (CCU) şi pentru 100 de bărbaţi trataţi într-un CCU, conform a trei grade clinice de severitate a infarctului miocardic (IM)

	NON-CCU (NR. PACIENŢI)			CCU (NR. PACIENŢI)		
Grad clinic	Total	decedaţi	CF (%)	Total	decedaţi	CF (%)
	60	12	20	10	3	30
Şoc uşor sever	36	18	50	60	18	30
	4	4	100	30	13	43

Rezultatele prezentate se bazează pe o comparaţie a ultimilor 100 de pacienţi trataţi înainte de instalarea CCU şi a primilor 100 de pacienţi trataţi în cadrul CCU. Toţi cei 200 de pacienţi au fost internaţi în aceeaşi lună.

Puteţi presupune că acesta este *singurul spital* din oraş şi că istoria naturală a MI a fost *neschimbată* în această perioadă.

Autorii au concluzionat că CCU a fost foarte benefică pentru bărbaţii cu infarct miocardic sever şi pentru cei aflaţi în şoc, deoarece CF în spital pentru aceste categorii au fost mult mai mici în CCU. Aceasta concluzie:

a. Este corect
b. Poate fi incorectă deoarece au fost folosite CF mai degrabă decât ratele mortalităţii
c. Poate fi incorectă din cauza unei părtiniri de trimitere a pacienţilor către acest spital din spitalele din oraşe îndepărtate
d. May be incorrect because of differences in the assignment of the clinical severity grade before and after the opening of the CCU
e. May be incorrect because of failure to recognize a possible decrease in the annual incidence rate of MI in recent years

Abordare epidemiologică pentru evaluarea programelor de screening

Pentru toate cuvintele triste de limbă sau stilou
Cele mai triste sunt acestea:
„ar fi putut fi.” [1]

— JG Whittier, 1856

Dacă, dintre toate cuvintele cu limbă și stilou, cele mai triste ar fi: „S-ar putea să fi fost”,
Mai tristi sunt acestea pe care le vedem zilnic:
„Este, dar nu ar fi trebuit să fie.” [2]

— Bret Harte, 1871

Obiectivele de învățare

- Pentru a extinde discuția despre validitatea și fiabilitatea testelor de screening introduse în Capitolul 5 .
- Pentru a revizui istoria naturală a bolii și a introduce conceptele de timp de livrare și punct critic.
- Pentru a descrie sursele majore de părtinire care trebuie luate în considerare la evaluarea rezultatelor studiului care compară populațiile ecranate și nescreenizate, inclusiv părtinirea de referință, eșantionarea părtinitoare în funcție de lungime, părtinirea timpului de trecere, supraviețuirea la 5 ani și părtinirea supradiagnosticului.
- Pentru a discuta diferite modele de studii pentru evaluarea programelor de screening, inclusiv studii nerandomizate și randomizate și provocările de interpretare a rezultatelor acestor studii.
- Pentru a discuta problemele în evaluarea sensibilității și specificității testelor de screening dezvoltate comercial.
- Introducerea problemelor asociate cu analizele cost-beneficiu ale screening-ului.

eu n Capitolul 1 , am făcut distincția între prevenirea primară, secundară și terțiară. În Secțiunea II, am discutat despre proiectarea și interpretarea studiilor care urmăresc identificarea factorilor de risc sau factorii etiologici ai bolii, astfel încât apariția bolii să poată fi prevenită complet - *prevenirea primară.* În acest capitol, abordăm modul în care epidemiologia este utilizată pentru a evalua eficacitatea programelor de screening pentru depistarea precoce a bolii – *prevenirea secundară.* Acest subiect este deosebit de important atât în practica clinică, cât și în sănătatea publică, deoarece există o acceptare din ce în ce mai mare a obligației medicului de a include prevenirea împreună cu diagnosticul și tratamentul ca responsabilități majore în îngrijirea clinică a pacienților.

Validitatea și fiabilitatea testelor de screening au fost discutate în Capitolul 5 . În acest capitol, vom discuta câteva dintre aspectele metodologice care trebuie luate în considerare în deducerea deducerilor despre beneficiile care pot veni pentru cei care sunt supuși testelor de screening.

Întrebarea dacă pacienții beneficiază de detectarea precoce a bolii include următoarele componente:

1. Poate fi depistată boala devreme?
2. Care sunt sensibilitatea și specificitatea testului?
3. Care este valoarea predictivă a testului?
4. Cât de gravă este problema rezultatelor testelor fals pozitive?
5. Care este costul detectării precoce în termeni de fonduri, resurse și impact emoțional?
6. Poate fi afectat subiectul prin efectuarea unui test de screening?
7. Beneficiază persoanele la care boala este detectată precoce de pe urma detectării precoce și există un beneficiu general pentru cei care sunt testați?

În acest capitol, abordăm în primul rând ultima întrebare . Câteva dintre celelalte aspecte din lista precedentă sunt luate în considerare numai în contextul acestei întrebări.

Termenul *de detectare precoce a bolii* înseamnă diagnosticarea unei boli într-un stadiu mai devreme decât ar avea loc de obicei în practica clinică standard. Aceasta denotă, de obicei, detectarea bolii într-un stadiu presimptomatic, moment în care pacientul nu are nicio plângere clinică (fără simptome sau semne) și, prin urmare, nici un motiv pentru a solicita îngrijiri medicale pentru afecțiune. Presupunerea în screening este că este

disponibilă o intervenție adecvată pentru boala care este detectată și că intervenția medicală poate fi aplicată mai eficient dacă boala este detectată într-un stadiu mai devreme.

La prima vedere, întrebarea dacă oamenii beneficiază de depistarea precoce a bolii poate părea oarecum surprinzătoare. Intuitiv, ar părea evident că depistarea precoce este benefică și că intervenția într-un stadiu incipient al procesului bolii este mai eficientă și/sau mai ușor de implementat decât o intervenție ulterioară. De fapt, aceste presupuneri reprezintă o viziune „chirurgicală"; de exemplu, fiecare leziune malignă este localizată într-un stadiu incipient și în această etapă poate fi excizată cu succes înainte ca răspândirea regională să apară sau, cu siguranță, înainte de a dezvolta metastaze pe scară largă. Cu toate acestea, atractivitatea intuitivă a unui astfel de concept nu ar trebui să ne orbească de faptul că de-a lungul istoriei medicinei, convingerile profund resimțite s-au dovedit adesea a fi eronate atunci când nu erau susținute de date obținute din studii concepute corespunzător și conduse cu rigurozitate. În consecință, indiferent de atractivitatea ideii aspectelor benefice ale depistarii precoce a bolii, atât pentru clinicienii implicați în prevenire și terapie, cât și pentru cei implicați în programele de prevenire la nivel comunitar, dovezile care susțin validitatea acestui concept trebuie examinate cu rigurozitate.

Ca și în evaluarea oricărui tip de serviciu de sănătate, screening-ul poate fi evaluat folosind măsuri de proces sau de rezultat. Caseta 18.1 oferă o listă de măsuri operaționale care include măsuri de proces, precum și măsurători ale randamentului și informațiile produse de programul de screening.

Suntem interesați în special de întrebarea ce beneficii obțin de persoanele care sunt supuse unui screening într-un program de screening. Cu toate acestea, la fel ca și în cazul evaluării serviciilor de sănătate (discutate în Capitol 17), nu există niciun avantaj în îmbunătățirea *procesului* de screening dacă persoanele care sunt supuse screening-ului nu obțin niciun beneficiu. Adică, dacă depistarea precoce nu duce la nicio îmbunătățire a supraviețuirii, care este câștigul pentru pacienți să fie detectați mai devreme? Poate doar un timp mai îndelungat să vă faceți griji cu o calitate proastă a vieții! Vom

CASETA 18.1 EVALUAREA EFICIENTĂȚII PROGRAMELOR DE VERIFICARE CU MĂSURI OPERAȚIONALE

1. Numărul de persoane examinate
2. Proporția populațiilor țintă examinate și numărul de ori depistate
3. Prevalența detectată a bolii preclinice
4. Costurile totale ale programului
5. Costuri pe caz găsit
6. Costuri pe caz necunoscut anterior găsite
7. Proporția persoanelor cu screening pozitive aduse la diagnosticul și tratamentul final
8. Valoarea predictivă a unui test pozitiv în populația testată

Modificat de la Hulka BS. Grade de probă și aplicare practică. Rac . *1988;62:1776-1780. Copyright © 1988 Societatea Americană de Cancer. Retipărit cu permisiunea Wiley-Liss, Inc, o subsidiară a lui John Wiley & Sons, Inc.*

CASETA 18.2 EVALUAREA EFICACITĂȚII A PROGRAMELOR DE SCREENING FOLOSIND REZULTAT MĂSURI

1. Reducerea mortalității în populația testată
2. Reducerea mortalității cazurilor la persoanele supuse screening-ului
3. Creșterea procentului de cazuri detectate în stadii anterioare
4. Reducerea complicațiilor
5. Prevenirea sau reducerea recidivelor sau a metastazelor
6. Îmbunătățirea calității vieții la persoanele supuse screening-ului

prin urmare, examinați unele dintre problemele asociate cu determinarea dacă detectarea precoce a bolii conferă beneficii individului care este supus screening-ului (cu alte cuvinte, dacă rezultatul este îmbunătățit prin screening).

Ce înțelegem prin *rezultat?* Pentru a răspunde la întrebarea dacă pacienții beneficiază, trebuie să definim cu precizie ce înțelegem prin beneficiu și ce rezultat sau rezultate sunt considerate a fi dovezi ale beneficiului pacientului. Unele dintre posibilele măsuri de rezultat care ar putea fi utilizate sunt prezentate în Caseta 18.2 .

Istoria naturală a bolii

Pentru a discuta problemele metodologice implicate în evaluarea beneficiilor screening-ului, să examinăm în continuare

detaliază istoria naturală a bolii (discutată pentru prima dată în capitolul 6).

Vom începe prin plasarea screening-ului la locul său potrivit pe cronologia istoriei naturale a bolii și vom face acest lucru în legătură cu diferitele abordări ale prevenirii discutate în Capitolul 1 .

Fig. 18.1A este o reprezentare schematică a istoriei naturale a unei boli la un individ. La un moment dat, apare debutul biologic al bolii. Aceasta poate fi o schimbare subcelulară, cum ar fi o modificare a ADN-ului, care în acest moment este în general nedetectabilă. La un moment dat, boala devine simptomatică sau se dezvoltă semne clinice (adică boala trece acum într-o fază clinică). Semnele și simptomele clinice (de exemplu, sângele în scaun) determină pacientul să caute îngrijire, după care se pune un diagnostic și se instituie o terapie adecvată, rezultatul final al căruia poate fi vindecarea, controlul bolii, invaliditatea sau decesul.

După cum se vede în Fig. 18.1B , debutul simptomelor marchează un punct important în istoria naturală a unei boli. Perioada în care boala este prezentă poate fi împărțită în două faze. Perioada de la debutul biologic al bolii până la dezvoltarea semnelor și simptomelor se numește *faza preclinică* a bolii, care vine înaintea fazei clinice a bolii.

Perioada de la momentul în care semnele și simptomele se dezvoltă până la un rezultat final, cum ar fi posibila vindecare, controlul bolii sau deces, este denumită *faza clinică* a bolii. După cum se vede în Fig. 18.1C și D , *prevenirea primară* (adică prevenirea dezvoltării bolii prin prevenirea sau reducerea expunerii la agenți care cauzează boli) denotă o intervenție înainte ca boala să se dezvolte. (Prevenirea expunerii la factori de risc, cum ar fi imunizarea și prevenirea inițierii fumatului, este cunoscută și sub denumirea de *prevenire primordială .) Prevenția secundară,* depistarea bolii într-un stadiu mai devreme decât de obicei, cum ar fi prin screening, are loc în *faza preclinică* a unei boli (adică după dezvoltarea bolii, dar înainte de apariția semnelor și simptomelor clinice). *Prevenția terțiară* se referă la

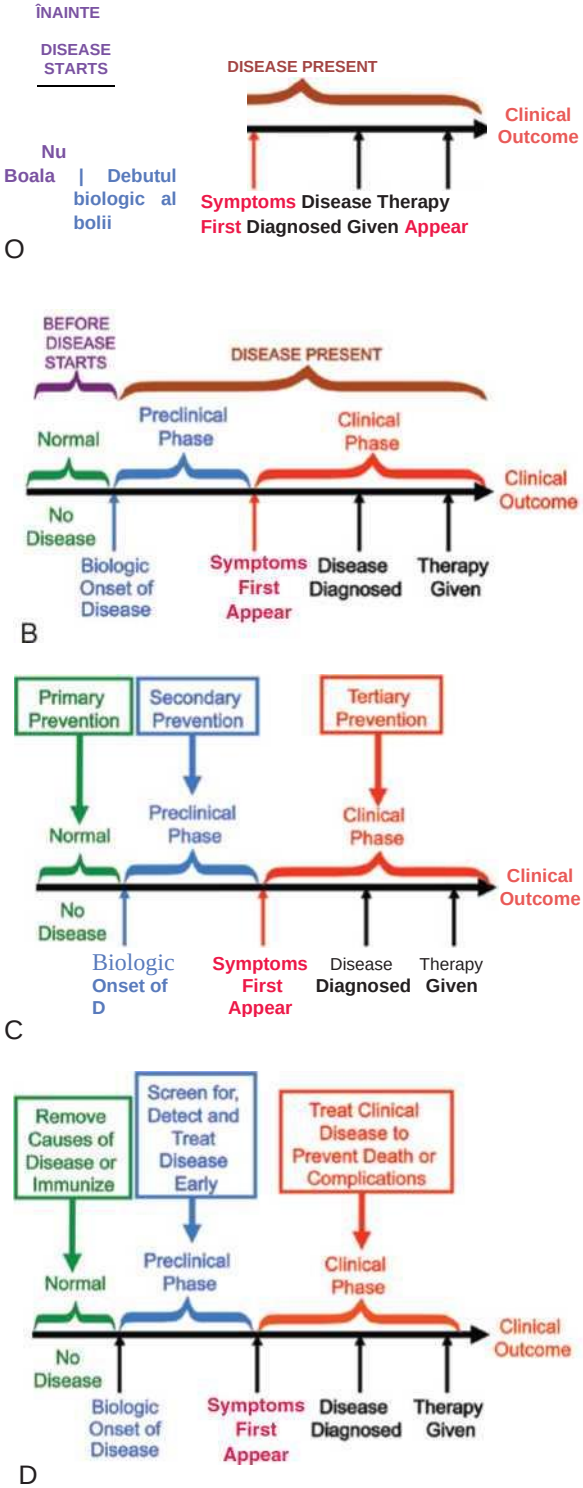


Fig. 18.1 (A) Istoria naturală a unei boli. (B) Istoria naturală a unei boli cu faze preclinice și clinice. (C) Istoria naturală a unei boli cu puncte pentru prevenirea primară, secundară și terțiară. (D) Istoria naturală a unei boli cu măsuri specifice de prevenire primară, secundară și terțiară.

tratarea persoanelor bolnave clinic pentru a preveni complicațiile bolii (de exemplu, reabilitarea accidentului vascular cerebral), inclusiv decesul pacientului.

Dacă dorim să depistam boala mai devreme decât de obicei prin programe de educație pentru sănătate, am putea încuraja persoanele simptomatice să solicite îngrijiri medicale mai devreme. Cu toate acestea, o provocare majoră constă în identificarea persoanelor cu boală care nu prezintă niciun simptom. Accentul nostru în acest capitol este pe identificarea bolii la persoanele care nu au dezvoltat încă simptome și care se află în faza preclinică a bolii.

Să aruncăm acum o privire mai atentă asupra *fazei preclinice* a bolii (Fig. 18.2). La un moment dat în timpul fazei preclinice, devine posibilă detectarea bolii utilizând testele disponibile în prezent (vezi Fig. 18.2A). Intervalul de la acest punct până la apariția semnelor și simptomelor este *faza preclinică detectabilă* a bolii (vezi Fig. 18.2B). Când boala este detectată printr-un test de screening, momentul diagnosticului este avansat la un punct mai devreme din istoria naturală a bolii decât s-ar fi întâmplat dacă screening-ul nu s-ar fi făcut. Timpul *de așteptare* este definit ca intervalul în care momentul diagnosticului este avansat prin screening pentru depistarea precoce a bolii în comparație cu timpul obișnuit de diagnostic (vezi Fig. 18.2C). Conceptul de lead time este inerent ideii de screening și apoi de detectare a unei boli mai devreme decât ar fi de obicei găsită.

Un alt concept important în screening este dacă există un *punct critic* în istoria naturală a unei boli (Fig. 18.3A). [3] Acesta este un punct din istoria naturală înainte de care tratamentul este mai eficient și/sau mai puțin dificil de administrat. Dacă o boală este potențial vindecabilă, vindecarea poate fi posibilă înainte de acest punct, dar nu mai târziu. De exemplu, la o femeie cu cancer de sân, un punct critic ar fi acela în care boala se răspândește de la sân la ganglionii limfatici axilari. Dacă boala este detectată și tratată înainte de răspândire, prognosticul este mult mai bun decât după ce a avut loc răspândirea la noduri.

După cum se arată în Fig. 18.3B , pot exista mai multe puncte critice în istoria naturală a unei boli. De exemplu, la pacientul cu cancer de sân, un al doilea punct critic poate fi acela în care boala se răspândește de la ganglionii axilari la alte părți mai îndepărtate ale corpului. Prognosticul este încă mai bun atunci când boala este limitată la ganglionii limfatici axilari decât atunci când a avut loc răspândirea sistemică,

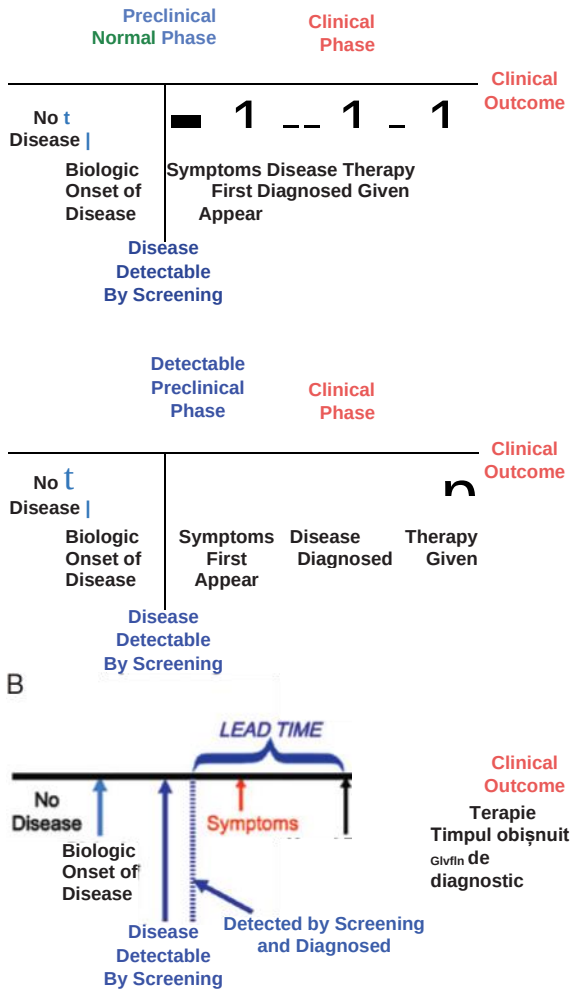


Fig. 18.2 Faza preclinica a bolii. (A) Istoria naturală cu punctul în care boala este detectabilă prin screening. (B) Istorie naturală cu fază preclinică detectabilă. (C) Istorie naturală cu termen de pregătire.

dar nu la fel de bun ca atunci când boala este limitată la sân. Conceptul de puncte critice multiple sugerează că cu cât diagnosticul este mai devreme, cu atât prognosticul este mai bun.

Cu toate acestea, punctul critic este oarecum teoretic, deoarece de obicei nu putem identifica când este atins punctul critic. Cu toate acestea, este un concept foarte important în screening. Dacă nu putem imagina unul sau mai multe puncte critice din istoria naturală a unei boli, în

mod clar nu există nicio justificare pentru screening și depistare precoce. Devreme

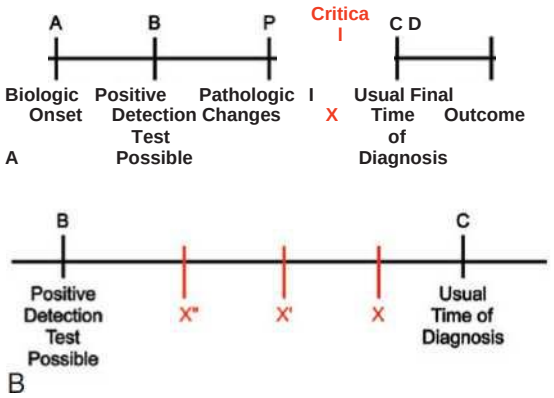


Fig. 18.3 (A) A single critical point in the natural history of a disease. (B) Multiple critical points in the natural history of a disease. (Modified from Hutchison GB. Evaluation of preventive services. *J Chronic Dis.* 1960;11:497-508.)

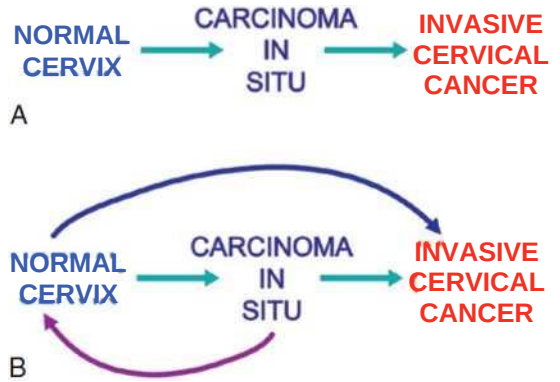


Fig. 18.4 (A) Natural history of cervical cancer: I. Progression from normal cervix to invasive cancer. (B) Natural history of cervical cancer: II. Extremely rapid progression and spontaneous regression.

depistarea presupune că există un punct biologic în istoria naturală a unei boli înainte de care tratamentul va aduce beneficii unei persoane mai mult decât dacă acesta este tratat după acel punct.

Model de progresie a bolii

Ne-am putea aştepta să vedem un beneficiu potenţial din screening şi detecţie precoce dacă sunt valabile următoarele două ipoteze:

1. Toate sau majoritatea cazurilor clinice ale unei boli trec mai întâi printr-o fază preclinică detectabilă.
2. În absenţa intervenţiei, toate sau majoritatea cazurilor aflate într-o fază preclinică progresează într-o fază clinică.

Ambele ipoteze sunt rezonabil de la sine înţelese. De exemplu, dacă niciunul dintre cazurile preclinice nu progresează în cazuri clinice, nu există niciun motiv pentru a efectua teste de screening. Alternativ, dacă niciunul dintre cazurile clinice nu trece printr-o fază preclinică, nu există niciun motiv pentru a efectua teste de screening. Astfel, ambele ipoteze sunt importante în evaluarea oricărui beneficiu potenţial de la screening.

Să ne uităm la exemplul de screening pentru cancerul de col uterin. Au trecut aproximativ 80 de ani de când Papani colaou (Pap) a fost dezvoltat pentru a testa prezenţa celulelor precanceroase sau canceroase ale colului uterin, deschiderea uterului. În timpul acestei proceduri de rutină, celulele cervicale sunt răzuite din jurul colului uterin şi apoi examinate. Biologia cancerului de col uterin a fost bine documentată, trecând printr-o serie de paşi de la displazie la carcinom in situ, până la cancerul de col uterin invaziv care de multe ori durează ani să se dezvolte. Astfel, detectarea precoce permite adesea tratamentului să oprească progresia acestui cancer. Mai recent, odată cu documentarea originilor virale ale cancerului de col uterin (infecţia cu papilomavirus uman [HPV]), screening-ul cancerului de col uterin se face acum prin detecţia HPV cu teste Papanicolau mai puţin frecvente. Smochin. 18.4A arată evoluţia de la un col uterin normal la cancer de col uterin. Ne-am putea aştepta ca detectarea şi tratamentul mai multor cazuri în stadiul in situ (neinvaziv) să se reflecte într-o reducere proporţională a numărului de cazuri care progresează la boală invazivă.

Cu toate acestea, cele două ipoteze asociate cu detecţia timpurie pot fi puse sub semnul întrebării. În anumite situaţii, şi spre deosebire de ceea ce se întâmplă în cancerul de col uterin, faza preclinică poate fi atât de scurtă încât este puţin probabil ca boala să fie detectată de vreun program de screening periodic. În plus, există tot mai multe dovezi că regresia spontană poate apărea în unele boli; prin urmare, nu orice caz preclinic progresează inexorabil spre boală clinică. Important este că acesta este cazul detectării HPV la femei – majoritatea tipurilor de HPV detectate în cadrul screening-ului de rutină vor reveni (dispare spontan) în următoarele 6 luni!

Cu toate acestea, evaluarea beneficiilor screening-ului cancerului de col uterin este complicată de problema că

unele cazuri progresează prin stadiul in situ atât de rapid, iar stadiul preclinic este atât de scurt, încât pentru toate scopurile practice nu există un stadiu preclinic în care boala poate fi detectată prin screening. În plus, studiile de cuantificare a ADN-ului nuclear sugerează că anomaliile intraepiteliale cervicale pot exista fie ca o stare reversibilă, fie ca un precursor ireversibil al cancerului invaziv. Datele sugerează, de asemenea, că unele cazuri de neoplazie intraepitelială cervicală detectate printr-un frotiu Papanicolau regresează spontan, în special în stadiile incipiente, dar și în stadiul ultim (carcinom in situ). Într-un studiu, o treime dintre femeile cu frotiuri Papanicolau anormale care au refuzat orice intervenție s-a dovedit mai târziu a avea frotiuri Papanicolau normale. În plus, datele sugerează că majoritatea, dacă nu toate, neoplaziile cervicale in situ sunt asociate cu diferite tipuri de papilomavirusuri. Doar neoplaziile asociate cu anumite tipuri de papilomavirus cu risc crescut progresează spre cancer invaziv, așa că este posibil să avem de-a face cu eterogenitatea atât a agentului cauzal, cât și a bolii.

Modelul simplu de progresie de la colul uterin normal la cancerul de col uterin invaziv văzut în Fig. 18.4A ar sugera că detectarea precoce urmată de o intervenție eficientă ar fi reflectată de o reducere proporțională a numărului de leziuni invazive care se dezvoltă ulterior. O prezentare mai exactă a istoriei naturale a cancerului de col uterin poate fi cea văzută în Fig. 18.4B . Amploarea ambelor fenomene, regresia spontană și progresia extrem de rapidă, influențează în mod clar dimensiunea scăderii bolii invazive care ar putea fi de așteptat să rezulte din detectarea și intervenția precoce și, prin urmare, trebuie luată în considerare la evaluarea beneficiilor screening-ului. Deși aceste probleme au fost demonstrate pentru cancerul de col uterin, ele sunt în mod clar relevante pentru evaluarea beneficiilor screening-ului pentru multe boli.

Probleme metodologice

Pentru a interpreta rezultatele unui studiu menit să evalueze beneficiile screening-ului, trebuie luate în considerare anumite probleme metodologice. Cele mai multe studii ale programelor de screening care au fost raportate nu sunt studii randomizate din cauza dificultăților de randomizare a populației pentru screening. Întrebarea este, prin urmare, putem examina un grup de persoane care au fost testate și să le comparăm mortalitatea cu un grup de persoane care nu au fost testate (adică, să folosim un design de cohortă pentru a evalua eficacitatea screening-ului)?

Să presupunem că putem compara o populație de oameni care au fost testați pentru o boală cu o populație de oameni care nu au fost testați pentru boală. Să presupunem, în continuare, că un tratament viabil și eficient este disponibil și va fi utilizat în mod eficient - pentru cei la care boala este detectată. Dacă găsim o mortalitate mai mică din cauza bolii la cei la care boala a fost identificată prin screening decât la cei la care boala nu a fost detectată în acest mod, putem concluziona că screening-ul și depistarea precoce a bolii au fost benefice? Să ne întoarcem la unele dintre problemele metodologice implicate.

PREJUDICIUNI DE SELECȚIE

Prejudecăți de recomandare (prejudecăți de voluntari)

Pentru a ajunge la o concluzie despre beneficiile screening-ului, prima întrebare pe care ne-am putea pune este dacă a existat o părtinire de selecție în ceea ce privește cine a fost examinat și cine nu. Am dori să putem presupune că cei care au fost examinați au avut aceleași caracteristici ca și cei care nu au fost testați (adică, erau similari între ei în toate privințele, cu excepția istoricului lor de screening). Cu toate acestea, există multe diferențe între caracteristicile celor care participă la screening sau profită de alte programe de sănătate și ale celor care nu o fac. Multe studii au arătat că voluntarii sunt mai sănătoși decât populația generală și că au mai multe șanse să respecte (să fie aderenți) recomandărilor medicale. Dacă, de exemplu, persoanele a căror boală a avut un prognostic mai bun de la început au fost fie trimise pentru screening, fie au fost auto-selectate, am putea observa o mortalitate mai scăzută în grupul testat, chiar dacă depistarea precoce nu a jucat niciun rol în îmbunătățirea prognosticului. Desigur, este, de asemenea, posibil ca voluntarii să includă multe persoane care prezintă un risc ridicat și care se oferă voluntari pentru screening deoarece au anxietăți bazate pe un istoric familial pozitiv sau pe propriile caracteristici ale stilului de viață. Problema este că nu știm în ce direcție ar putea funcționa biasul de selecție și cum ar putea afecta rezultatele studiului.

Problema distorsiunii de selecție care afectează cel mai semnificativ interpretarea noastră a constatărilor este cel mai bine abordată prin efectuarea comparației cu un studiu experimental randomizat în care se are grijă ca cele două

grupuri să aibă profiluri de prognostic inițial comparabile (Fig. 18.5).

Eșantionare în funcție de lungime (selectare prognostică)

Al doilea tip de problemă care apare în interpretarea rezultatelor unei comparații dintre un grup screened și un grup nescreened este o posibilă prejudecată de selecție; aceasta nu se referă la cine vine la screening, ci mai degrabă la tipul de boală care este detectată de screening. Întrebarea este: screening-ul identifică selectiv cazurile de boală care au un prognostic mai bun? Cu alte cuvinte, cazurile găsite prin screening au o istorie naturală mai bună, indiferent de modul în care se inițiază terapia timpurie? Dacă rezultatul celor la care boala este detectată prin screening se dovedește a fi mai bun decât cel al celor care nu au fost testați și la care boala a fost identificată în cursul obișnuit al îngrijirii clinice, ar putea rezultatul mai bun printre cei care sunt testați să rezulte din identificarea selectivă prin screening a persoanelor cu un prognostic mai bun? Ar putea rezultatul mai bun să nu aibă legătură cu momentul intervențiilor de diagnostic și tratament?

Cum s-a putut întâmpla asta? Amintiți-vă istoria naturală a bolii, cu faze clinice și preclinice, așa cum se arată în Fig. 18.1B . Știm că faza clinică a bolii diferă ca lungime pentru diferite persoane (adică, există o distribuție naturală a parametrilor clinici ai bolii în fiecare populație). De exemplu, unii pacienți cu cancer de colon mor la scurt timp după diagnostic, în timp ce alții supraviețuiesc mulți ani. Ceea ce pare a fi aceeași boală poate include indivizi cu lungimi diferite ale fazei clinice.

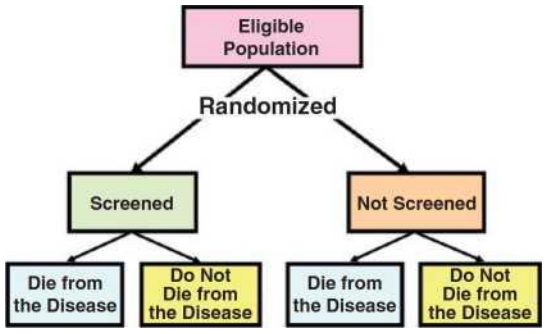


Fig. 18.5 Proiectarea unui studiu randomizat cu privire la beneficiile screening-ului.

Dar faza preclinica la acesti indivizi? De fapt, boala fiecărui pacient are o singură istorie naturală continuă, pe care o împărțim în faze preclinice și clinice (Fig. 18.6) pe baza momentului în care se dezvoltă semnele și simptomele. La unii, istoria naturală este scurtă, iar la altele istoria naturală este prelungită. Acest lucru sugerează că, dacă o persoană are o istorie naturală lent progresivă, cu o fază clinică lungă, faza preclinică va fi, de asemenea, lungă. În schimb, dacă o persoană are un proces de boală rapid progresiv și o istorie naturală scurtă, faza clinică este probabil să fie scurtă și pare rezonabil să se concluzioneze că faza preclinică va fi, de asemenea, scurtă. De fapt, există date care susțin ideea că o fază clinică lungă este asociată cu o fază preclinică lungă, iar o fază clinică scurtă este asociată cu o fază preclinică scurtă. Cancerul pulmonar servește ca exemplu: are o fază clinică scurtă și, cel mai probabil, o fază preclinică scurtă, așa cum sugerează rezultatele inconsecvente din studiile clinice pe fumători examinați prin tomografie computerizată, unele studii arătând o eficacitate de aproximativ 15% până la 20%, iar altele neavând nicio eficacitate. [4]

Amintiți-vă că scopul nostru în screening este de a detecta boala în timpul fazei preclinice, deoarece în timpul fazei clinice pacientul este deja conștient de problemă și chiar și fără screening va solicita, probabil, îngrijiri medicale pentru simptome. Dacă organizăm un program unic de screening într-o comunitate, ce grup de pacienți este probabil să identificăm - cei cu o fază preclinică scurtă sau cei cu o fază preclinică lungă?

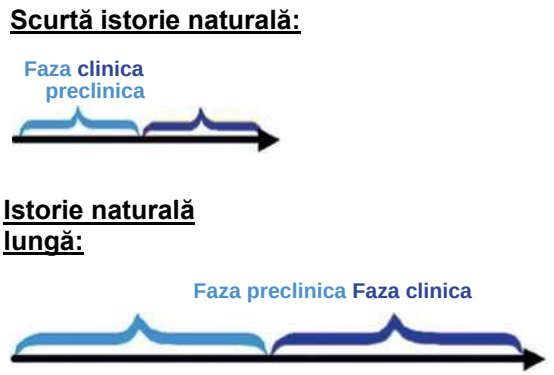


Fig. 18.6 Istoricul natural scurt și lung de boală: relația dintre durata fazei clinice și durata fazei preclinice.

Pentru a răspunde la această întrebare, să luăm în considerare o populație mică care este testată pentru o anumită boală (Fig. 18,7). După cum se arată în Fig. 18.7 , fiecare caz are o faza preclinica si una clinica. Figura este desenată astfel încât fiecare fază preclinică să aibă aceeași lungime cu faza clinică asociată. Pacienții aflați în faza clinică vor fi identificați în cursul obișnuit al îngrijirii medicale, astfel încât scopul screening-ului este identificarea cazurilor în stare preclinic (adică înainte de orice apariție a semnelor sau simptomelor). Rețineți că lungimile fazelor preclinice ale cazurilor reprezentate aici variază. Cu cât faza preclinică este mai lungă, cu atât este mai probabil ca programul de screening să detecteze cazul în timp ce acesta este încă preclinic. De exemplu, dacă facem screening o dată pe an pentru o boală pentru care faza preclinică durează doar 24 de ore, în mod clar vom rata aproape toate cazurile din timpul fazei preclinice. Totusi, daca faza preclinica dureaza 1 an, vor fi identificate mult mai multe cazuri in acest timp. Screeningul tinde să identifice selectiv acele cazuri care au faze preclinice mai lungi de boală. În consecință, chiar dacă terapia ulterioară nu ar avea efect, screening-ul ar identifica totuși selectiv persoanele cu o fază preclinică lungă și, în consecință, acestea ar experimenta o fază clinică mai lungă (adică, cele cu un prognostic mai bun). Acești oameni ar avea un prognostic mai bun chiar dacă nu ar exista un program de screening sau chiar dacă nu ar exista beneficii adevărate de la screening.

Această problemă poate fi rezolvată în mai multe moduri. O abordare este utilizarea unui design experimental randomizat în care se acordă atenție menținerii grupurilor comparabile în ceea ce privește lungimile preclinicelor detectabile.

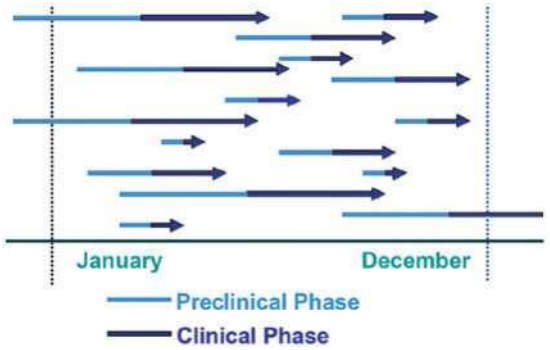


Fig. 18.7 Populația ipotetică de indivizi cu istorii naturale lungi și scurte.

faza bolii. Cu toate acestea, acest lucru poate să nu fie ușor. În plus, supraviețuirea ar trebui să fie examinată pentru toți membrii fiecărui grup (adică, cei examinați și nescreenați). În grupul testat, supraviețuirea ar fi calculată pentru cei la care boala este detectată prin screening și pentru cei la care boala este detectată între examinările de screening, așa-numitele *cazuri de interval*. Vom reveni la importanța cazurilor cu intervale mai târziu în acest capitol.

DISPOZITIVITATEA TIMPULUI

O altă problemă care apare în compararea supraviețuirii la persoanele care sunt testate cu supraviețuirea la cei care nu sunt testați este *distorsiunea de timp* (ilustrată pentru prima dată în Fig. 18.2C) - cu cât de mult mai devreme poate fi pus diagnosticul dacă boala este detectată prin screening în comparație cu momentul obișnuit al diagnosticului dacă screening-ul nu a fost efectuat?

Luați în considerare patru indivizi cu o anumită boală prezentată de cele patru cronologie din Fig. 18.8 . Partea mai groasă a fiecărei linii orizontale denotă supraviețuirea aparentă care este observată. Prima cronologie (A) arată momentul obișnuit al diagnosticului și momentul obișnuit al decesului. A doua cronologie (B) arată un moment anterior al diagnosticului, dar același moment al decesului. Supraviețuirea *pare* mai bună pentru că intervalul de la diagnostic până la deces este mai lung, dar pacientul nu este mai bine pentru că moartea nu a fost amânată. A treia cronologie (C) arată diagnosticul mai devreme

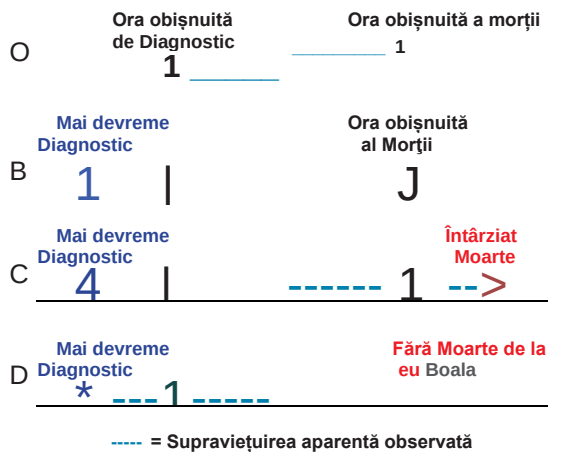


Fig. 18.8 (A) Rezultatul diagnosticului la ora obișnuită, fără screening. (B—D) Trei rezultate posibile ale unui diagnostic mai devreme ca rezultat

al unui program de screening.

și o întârziere a decesului din cauza bolii - în mod clar un beneficiu pentru pacient (presupunând că calitatea ulterioară a vieții este bună). În cele din urmă, a patra cronologie (D) arată diagnosticul mai devreme, cu prevenirea ulterioară a decesului din cauza bolii.

Beneficiile pe care le căutăm prin screening sunt întârzierea sau prevenirea decesului. Deși am ales să ne concentrăm asupra mortalității în acest capitol, am fi putut folosi și parametrii de morbiditate, recurența, calitatea vieții sau satisfacția pacientului ca măsurători valide ale rezultatului.

TIMPUL DE EXPLOAT ȘI 5 ANI DE SUPRAVIEȚIE

Supraviețuirea la cinci ani este o măsură frecvent utilizată a succesului terapeutic, în special în terapia cancerului. Să examinăm efectul posibil al timpului de trecere asupra supraviețuirii aparente de 5 ani.

Fig. 18.9A prezintă istoricul natural al bolii la un pacient ipotetic cu cancer de colon, care a fost diagnosticat în contextul clinic obișnuit fără nici un screening. Debutul biologic al bolii a avut loc în 2008.

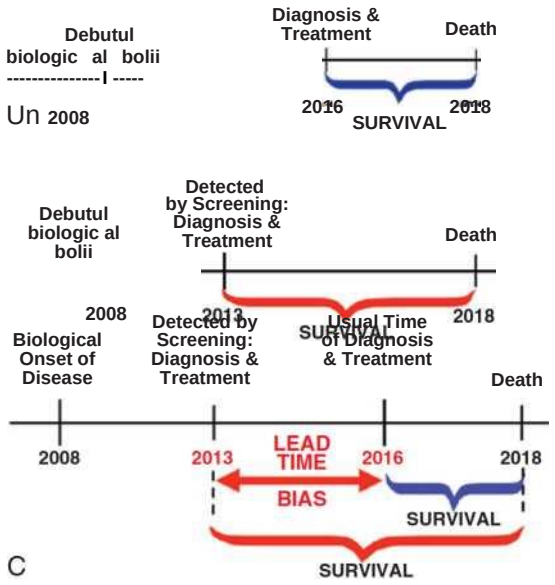


Fig. 18.9 (A) Natural history of a patient with colon cancer without screening. Disease diagnosed and treated in 20013. (B) Diseasedetected by screening 3 years earlier in 2013 (lead time). (C) Lead time bias resulting from screening 3 years earlier.

Pacientul a devenit conștient de simptome în 2016 și a avut un examen de diagnostic care a condus la un diagnostic de cancer de colon. Operația a fost efectuată în 2016, dar pacientul a murit de cancer de colon în 2018. Acest pacient a supraviețuit timp de 2 ani (2016-18) și în mod clar nu este un supraviețuitor de 5 ani. Dacă folosim supraviețuirea la 5 ani ca indice al succesului tratamentului, acest pacient este un eșec al tratamentului.

Luați în considerare ce s-ar putea întâmpla cu acest pacient dacă locuiește într-o comunitate în care este inițiat un program de screening (vezi Fig. 18.9B). Doar pentru acest exemplu ipotetic, să presupunem că de fapt nu există niciun beneficiu din depistarea precoce (adică, istoria naturală a cancerului de colon nu este afectată de intervenția timpurie). În acest caz pacientul este asimptomatic dar este supus unui test de screening de rutină în 2013, al cărui rezultat este pozitiv. În 2013, se operează, dar pacientul moare în 2018. Pacientul a supraviețuit 5 ani și acum este în mod clar un supraviețuitor de 5 ani. Cu toate acestea, el este un supraviețuitor de 5 ani nu pentru că moartea a fost amânată, ci pentru că diagnosticul a fost pus mai devreme. Când comparăm acest scenariu de screening cu scenariul fără screening (vezi Fig. 18.9A), este evident că pacientul nu a obținut niciun beneficiu de la detectarea mai devreme în ceea ce privește că a mai trăit. Într-adevăr, pacientul poate să fi pierdut din punct de vedere al calității vieții, deoarece depistarea mai devreme a bolii prin screening i-a oferit încă 3 ani de îngrijire postoperatorie și alte îngrijiri medicale și l-ar fi putut lipsi de 3 ani de viață normală. Această problemă a *iluziei* de supraviețuire mai bună doar datorită detectării mai devreme se numește *distorsiunea timpului de trecere,* așa cum se arată în Fig. 18.9C .

Astfel, chiar dacă nu există un beneficiu real din depistarea precoce a unei boli, va părea *să* existe un beneficiu asociat cu screening-ul, chiar dacă decesul nu este întârziat, din cauza unui punct de diagnostic anterior din care se măsoară supraviețuirea. Acest lucru nu înseamnă că detectarea precoce nu aduce niciun beneficiu; mai degrabă, chiar și fără niciun beneficiu, timpul de așteptare asociat cu detectarea precoce sugerează apariția unui beneficiu sub formă de supraviețuire sporită. Prin urmare, timpul de pregătire trebuie să fie luat în considerare în interpretarea rezultatelor evaluărilor nerandomizate.

Fig. 18.10 arată efectul părtinirii rezultate din timpul de

trecere asupra estimărilor cantitative ale supraviețuirii. Smochin. 18.10A arată o situație în care nu se desfășoară nicio activitate de screening. La cinci ani de la diagnostic, supraviețuirea este de 30%. Dacă instituim un program de screening cu a

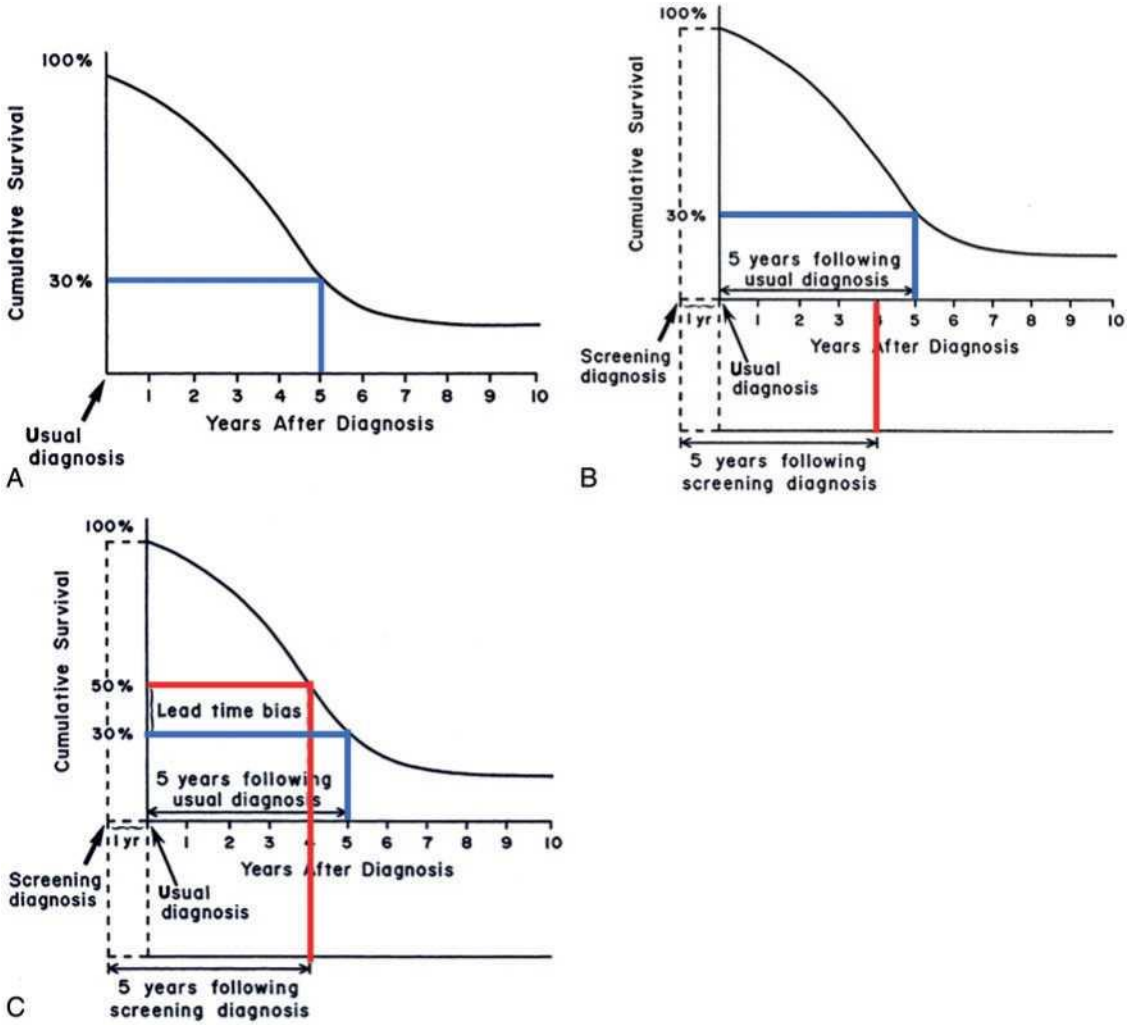


Fig. 18.10 (A) Lead time bias-I: 5-year survival when diagnosis is made without screening. (B) Lead time bias-II: Shift of 5-year period by screening and early detection (lead time). (C) Lead time bias-III: Bias in survival calculation resulting from early detection. (Modified from Frank JW. Occult-blood screening for colorectal carcinoma: the benefits. *Am J Prev Med.* 1985;1:3-9.)

Timp de livrare de 1 an, întregul cadru este deplasat la stânga (vezi Fig. 18.10B). Dacă acum calculăm supraviețuirea la 5 ani de la noul moment al diagnosticului (vezi Fig. 18.10C), supraviețuirea pare să fie de 50%, dar numai ca rezultat al prejudecății de timp. Problema este că supraviețuirea aparent mai bună nu este rezultatul unei vieți mai lungi a persoanelor supuse screening-ului, ci este mai degrabă rezultatul unui diagnostic care a fost pus într-un moment anterior al istoriei naturale a bolii lor. Pentru multe boli, cum ar fi cancerul, pacientul nu poate muri înainte de debutul fazei clinice și, prin urmare, timpul înainte de diagnosticul precoce și obișnuit (adică timpul de așteptare) reflectă ceea ce este cunoscut și sub numele de „prejudecata temporală nemuritoare".

În consecință, în orice comparație a populațiilor examinate și nedepistate, trebuie să acordăm o estimare a timpului de trecere, în încercarea de a identifica orice prelungire a supraviețuirii peste și dincolo de cea care rezultă din artefactul timpului de trecere. Dacă detectarea precoce este într-adevăr asociată cu o supraviețuire

îmbunătăţită, supravieţuirea în grupul examinat ar trebui să fie mai mare decât supravieţuirea în

grupul de control *plus timpul de aşteptare*. Prin urmare, trebuie să generăm o estimare a timpului de livrare pentru boala studiată. [5]

O altă strategie este de a compara mortalitatea cauzată de boală în întregul grup examinat cu cea din grupul nedepistat, mai degrabă decât doar supravieţuirea cumulativă sau reciproca ei, rata letalităţii, la cei la care boala a fost detectată prin screening.

PRESIUNEA DE SUPRADIAGNOSTIC

O altă părtinire potenţială este cea a supradiagnosticului. Uneori, oamenii care iniţiază un program de screening au un entuziasm aproape nelimitat pentru program. Chiar şi citopatologii care citesc testul Papanicolau pentru cancerul de col uterin pot deveni atât de entuziaşti încât ar putea avea tendinţa de a supraciti frotiurile (cu alte cuvinte, pentru a face citiri fals pozitive). Dacă citesc în exces, unele femei normale vor fi incluse în grupul despre care se crede că au frotiuri Papanicolau pozitive. În consecinţă, grupul anormal va fi diluat cu femeile care nu suferă de cancer. Dacă indivizii normali din grupul examinat au mai multe şanse de a fi diagnosticaţi în mod eronat ca pozitivi decât indivizii normali din grupul nedepistat (adică, etichetaţi ca având cancer atunci când în realitate nu au), s-ar putea obţine o impresie falsă a ratelor crescute de detectare şi diagnosticare a cancerului în stadiu incipient ca urmare a screening-ului. În plus, deoarece multe dintre persoanele diagnosticate de cancer din grupul testat nu ar avea de fapt cancer şi, prin urmare, ar avea o supravieţuire bună, rezultatele ar reprezenta o estimare umflată a supravieţuirii după screening la persoanele despre care se crede că au cancer, ducând la o concluzie greşită că

cancer in this population.

The possible quantitative impact of overdiagnosis resulting from screening is demonstrated in a hypothetical example shown in Fig. 18.11. Fig. 18.11A shows Scenario 1, in which there is no screening. In this

screening-ul s-a dovedit că îmbunătăţeşte supravieţuirea

and 100 are alive. The 10-year survival for the 1,000

patients is therefore $\frac{100}{1{,}000}$ or 10%.

din scenariu, 1.000 de pacienţi cu cancer pulmonar clinic sunt urmăriţi pentru 100 de ani. În acel moment, 900 au murit

Fig. 18.11B prezintă scenariul 2, în care screening-ul are ca rezultat supradiagnostic. În acest scenariu, 4.000 de persoane au depistat pozitiv pentru cancer pulmonar. Dintre aceştia, 1.000 sunt aceiaşi pacienţi cu cancer pulmonar clinic observaţi în Smochin. 18.11A , iar celelalte 3.000 sunt persoane care nu au cancer pulmonar, dar sunt supradiagnosticate de testul de screening ca fiind pozitive pentru cancer pulmonar (fals-pozitive).

După 10 ani, aceşti 3.000 de oameni sunt încă în viaţă, la fel ca şi cei 100 de oameni care au avut cancer pulmonar clinic şi au supravieţuit, aşa cum se arată în Fig. 18.11A . Rezultatul este că din cele 4.000 de persoane care au fost depistate pozitiv iniţial, 3.100 au supravieţuit timp de 10 ani. După cum se arată în comparaţia dintre scenariul 1 şi scenariul 2 în Fig. 18.11C , supravieţuirea la 10 ani în scenariul 2 este acum de 78%, comparativ cu 10% în scenariul 1, în populaţia iniţială de 1.000 de pacienţi care au avut cancer pulmonar clinic. Cu toate acestea, supravieţuirea aparent „mai bună" observată în Scenariul 2 se datorează în întregime includerii a 3.000 de persoane care nu au avut cancer pulmonar, dar au fost supradiagnosticate prin metoda de screening.

De fapt, aceasta este o părtinire de clasificare greşită, aşa cum se discută în Capitolul 15 . În acest exemplu, 3.000 de persoane fără cancer pulmonar au fost clasificate greşit de testul de screening ca având cancer pulmonar. În consecinţă, este esenţial ca în astfel de studii de supravieţuire, procesul de diagnostic să fie riguros standardizat pentru a minimiza potenţiala problemă a supradiagnosticului.

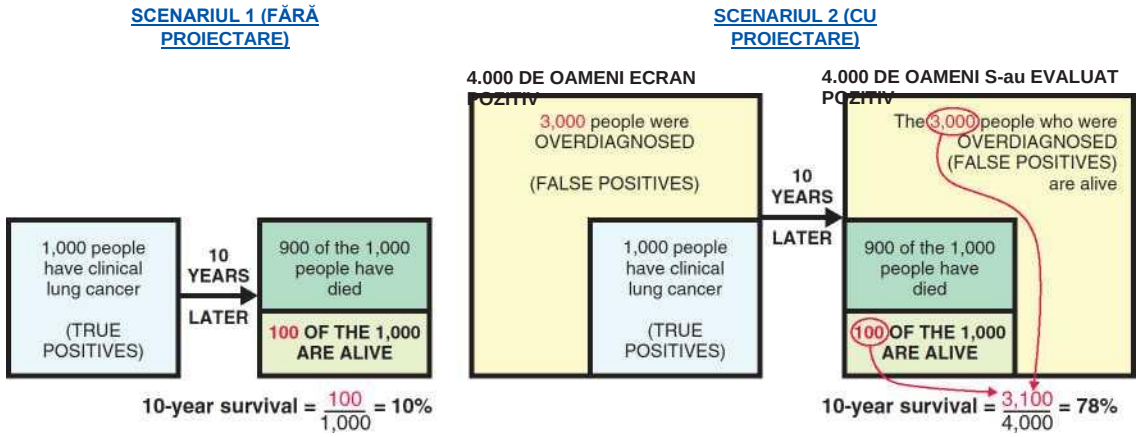
Proiecte de studiu pentru evaluarea screening-ului: studii nerandomizate şi randomizate

STUDII NEALEATORIZATE

În discutarea problemelor metodologice implicate în studiile nerandomizate ale screening-ului, am discutat în esenţă despre studii observaţionale nerandomizate ale persoanelor examinate şi nescreenizate - un design de cohortă (Fig. 18.12).

Designul caz-control a fost, de asemenea, utilizat ca metodă de evaluare a eficacităţii screening-ului (Fig. 18.13). În acest design, „cazurile" sunt persoane cu boală avansată – tipul de boală pe care sperăm să îl prevenim prin screening. Au fost făcute mai multe propuneri pentru controale adecvate pentru un astfel de studiu. În mod clar, ar trebui să fie „noncazuri" (adică, persoane fără boală avansată). Deşi „controale" utilizate în studiile de control

de caz timpurii pentru evaluarea screening-ului au fost persoane cu boală într-un stadiu incipient, mulți cercetători cred că persoanele selectate din populația din care au derivat cazurile sunt martori *mai buni* . Apoi determinăm prevalența unui istoric de screening atât în rândul cazurilor, cât şi în rândul controalelor, astfel încât screening-ul să fie


SCENARIUL 1 (FĂRĂ PROIECTARE)
SCENARIUL 2 (CU PROIECTARE)
4.000 DE OAMENI ECRAN POZITIV
4.000 DE OAMENI S-au EVALUAT POZITIV
1,000 people have clinical lung cancer (TRUE POSITIVES)
10 YEARS LATER
900 of the 1,000 people have died
100 OF THE 1,000 ARE ALIVE
10-year survival = 100/1,000 = 10%
3,000 people were OVERDIAGNOSED (FALSE POSITIVES)
1,000 people have clinical lung cancer (TRUE POSITIVES)
10 YEARS LATER
The 3,000 people who were OVERDIAGNOSED (FALSE POSITIVES) are alive
900 of the 1,000 people have died
100 OF THE 1,000 ARE ALIVE
10-year survival = 3,100/4,000 = 78%

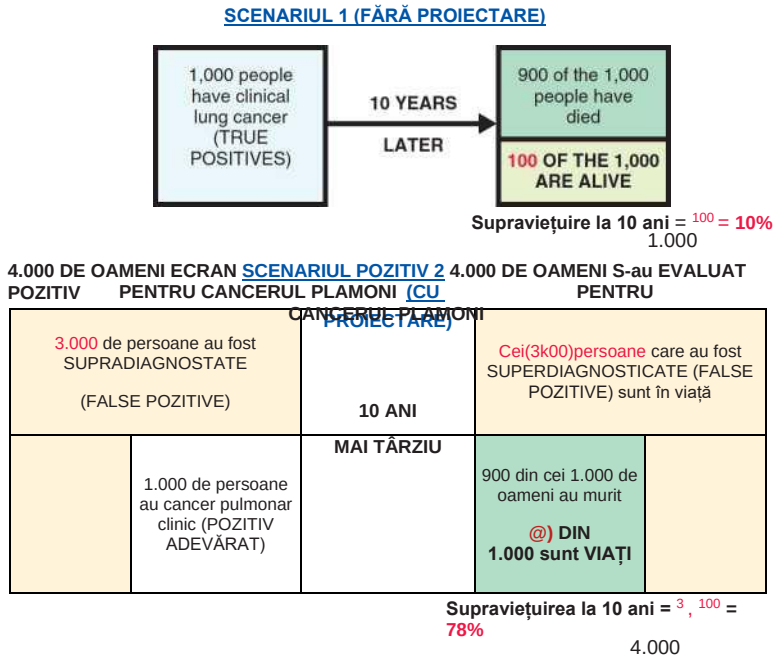

SCENARIUL 1 (FĂRĂ PROIECTARE)
1,000 people have clinical lung cancer (TRUE POSITIVES)
10 YEARS LATER
900 of the 1,000 people have died
100 OF THE 1,000 ARE ALIVE
Supraviețuire la 10 ani = 100/1.000 = 10%
4.000 DE OAMENI ECRAN POZITIV
SCENARIUL POZITIV 2 PENTRU CANCERUL PLAMONI (CU PROIECTARE)
4.000 DE OAMENI S-au EVALUAT PENTRU CANCERUL PLAMONI
3.000 de persoane au fost SUPRADIAGNOSTATE (FALSE POZITIVE)
10 ANI MAI TÂRZIU
Cei(3k00)persoane care au fost SUPERDIAGNOSTICATE (FALSE POZITIVE) sunt în viață
1.000 de persoane au cancer pulmonar clinic (POZITIV ADEVĂRAT)
900 din cei 1.000 de oameni au murit @) DIN 1.000 sunt VIAȚI
Supraviețuirea la 10 ani = 3,100/4.000 = 78%

Fig. 18.11 Impactul supradiagnosticului rezultat din screening asupra estimării supraviețuirii. (A) Scenariul 1 - supraviețuire fără screening. (B) Scenariul 2 - când screening-ul duce la supradiagnostic: supraviețuire după 10 ani. (C) Compararea supraviețuirii la 10 ani în Scenariul 1 și Scenariul 2. (Modificat din Welch HG, Woloshin S, Schwartz LM. Supraestimarea dovezilor pentru screeningul cancerului pulmonar: studiul International Early Lung Cancer Action Program [I-ELCAP]. *Arch Intern Med.* 2007;167:2929).

privită ca o „expunere". Dacă screening-ul este eficient, ne-am aștepta să găsim o prevalență mai mare a istoricului de screening în rândul controalelor decât în rândul celor cu boală avansată și poate fi calculat un raport de șanse, care va fi mai mic de 1,0 dacă screening-ul este eficient.

STUDII ALEATORizate

În acest tip de studiu, o populație este randomizată, jumătate la screening și jumătate la nici un screening. Un astfel de studiu este dificil de realizat și de realizat și poate fi plin de preocupări etice. Poate cel mai cunoscut

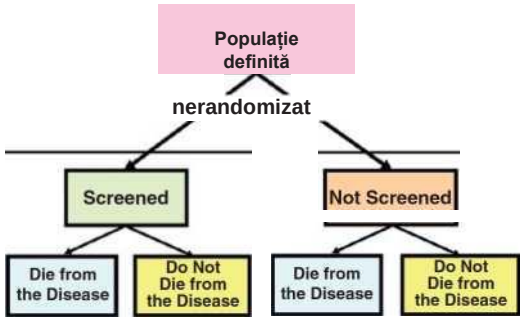


Fig. 18.12 Proiectarea unui studiu de cohortă nerandomizat al beneficiilor screening-ului.

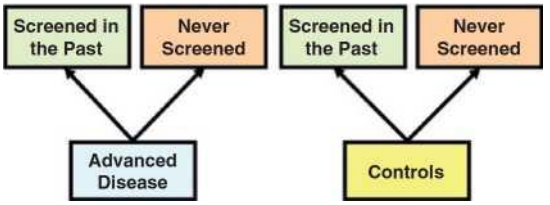


Fig. 18.13 Proiectarea unui studiu caz-control al beneficiilor screening-ului.

Trial randomizat de screening este un studiu de screening pentru cancerul de sân folosind mamografie, care a fost efectuat la Planul de asigurări de sănătate (HIP) din New York. [6] Shapiro şi colegii săi au efectuat un studiu randomizat pe femei înscrise în programul preplătit HIP, o organizaţie de întreţinere timpurie a sănătăţii (HMO) din New York. Acest studiu a devenit un clasic în literatura de specialitate în raportarea evaluării beneficiilor screening-ului printr-un design de studiu randomizat şi serveşte ca model pentru studiile viitoare de acest tip.

Studiul a fost început în 1963. Acesta a fost conceput pentru a determina dacă screening-ul periodic folosind examenul clinic al sânilor de către un medic şi mamografia a redus mortalitatea prin cancer de sân la femeile cu vârsta cuprinsă între 40 şi 64 de ani. Aproximativ 62.000 de femei au fost randomizate într-un grup de studiu şi într-un grup de control de aproximativ 31.000 fiecare (Fig. 18.14). Grupului de studiu i s-au oferit examene de screening; 65% s-au prezentat la prima examinare şi li sa oferit examene suplimentare la intervale anuale. Cele mai multe dintre aceste femei au avut cel puţin unul dintre cele trei examene anuale de screening care au fost oferite. Screening-ul a constat în examinarea fizică a sânilor, mamografie,

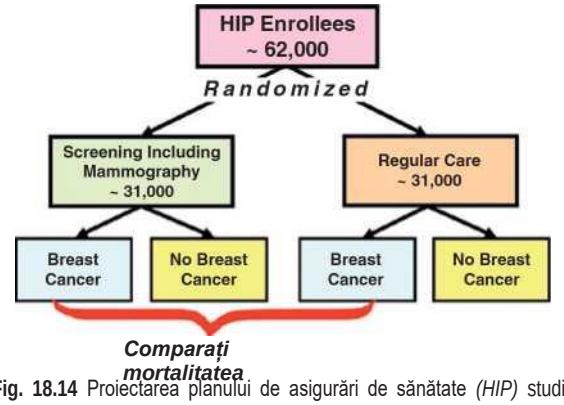


Fig. 18.14 Proiectarea planului de asigurări de sănătate *(HIP)* studiu controlat randomizat început în 1963 pentru a studia eficacitatea screening-ului mamografiei. (Date de la Shapiro S, Venet W, Strax P, et al., eds. *Periodic Screening for Breast Cancer: The Health Insurance Plan Project and Its Sequelae, 1963—1986.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988.)

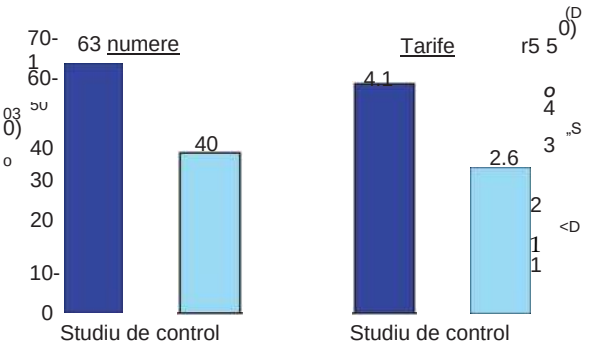


Fig. 18.15 Numărul de decese datorate cancerului de sân şi ratele mortalităţii prin cancer de sân în grupurile de control şi de studiu; 5 ani de urmărire după intrarea în studiu. Datele pentru grupul de studiu includ decesele dintre -prevestirile examinate şi cei -care au refuzat screeningul. (Date de la Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Selecţie, urmărire şi analiză în Studiul Planului de Asigurare de Sănătate: un studiu randomizat cu screening pentru cancerul de sân. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985;67:65-74.)

si interviu. Femeile de control au primit îngrijirea medicală obişnuită în programul medical preplătit. Multe rapoarte au fost publicate din acest studiu remarcabil şi vom examina aici doar câteva dintre rezultate.

Fig. 18.15 prezintă numărul de decese prin cancer de sân şi ratele mortalităţii atât în lotul de studiu (femei cărora li sa oferit mamografie de screening) cât şi în grupul de control după 5 ani de urmărire.

Reţineţi că datele pentru grupul de studiu includ decesele în rândul femeilor examinate şi ale celor care au refuzat

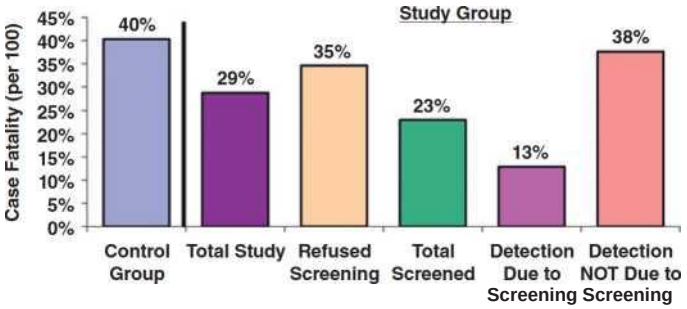


Fig. 18.16 Caz-letal la cinci ani în rândul pacienților cu cancer de sân. Mortalitatea de caz pentru cei la care detectarea s-a datorat screening-ului permite un termen de 1 an. (Date de la Shapiro S, Venet W, Strax P, și colab. Efectul pe zece până la 14 ani al screening-ului asupra mortalității prin cancer de sân. *J Natl Cancer Inst.* 1982;69:349-355.)

ECRANAT

screening. Amintiți-vă prezentarea despre problema încrucișării neplanificate în studiile randomizate. În acest context, s-a subliniat că procedura standard în analiza datelor a fost analizarea în conformitate cu randomizarea inițială - o abordare cunoscută sub numele de „intenția de a trata". Exact asta s-a făcut aici. Odată ce o femeie a fost randomizată la mamografie, ea a fost ținută în acel grup în scopul analizei, chiar dacă ulterior a refuzat screening-ul. În ciuda acestui fapt, vedem că decesele cauzate de cancerul de sân sunt mult mai mari în grupul de control decât în grupul de studiu.

Fig. 18.16 prezintă mortalitatea de 5 ani la femeile care au dezvoltat cancer de sân în ambele grupuri. Letalitatea cazurilor în grupul de control a fost de 40%. În *totalul* grupului de studiu (femei care au fost randomizate pentru a primi mamografie, indiferent dacă au fost sau nu testate efectiv), letalitatea cazului a fost de 29%. Shapiro și colegii de muncă au împărțit apoi acest grup în cei care au fost examinați și cei care au refuzat screeningul. La cei care au refuzat screening-ul, letalitatea a fost de 35%. La cei care au fost testați, letalitatea a fost de 23%.

Shapiro și colegii au comparat apoi supraviețuirea femeilor al căror cancer de sân a fost detectat la examenul de screening cu cea a femeilor al căror cancer de sân a fost identificat între examinările de screening (adică, niciun cancer de sân nu a fost identificat la screening și, înainte de următoarea examinare, un an mai târziu, femeile au avut simptome care au condus la diagnosticul de cancer de sân). Dacă cancerul ar fi fost depistat prin mamografie, letalitatea a fost de doar 13%. Cu toate acestea, dacă cancerul de sân a fost un *caz de interval* (adică, diagnosticat între examinări), letalitatea a fost de 38%. Ce ar putea explica această diferență în caz de fatalitate? Explicația probabilă este că boala care a fost găsită între examinările obișnuite ale mamografiei a fost rapid progresivă. Nu a fost detectabil la examenul mamografic obișnuit, dar a fost identificat înainte de următoarea examinare programată regulat, un an mai târziu, deoarece era atât de agresiv. (O altă posibilitate este ca cel puțin unele cazuri de interval aparent să fi fost în realitate cazuri care nu au fost detectate la examinarea anterioară [adică, au fost fals-negative].)

Aceste observații susțin, de asemenea, noțiunea discutată mai devreme în acest capitol, potrivit căreia o fază clinică lungă este probabil asociată cu o fază preclinică lungă. Femeile la care au fost detectate descoperiri de cancer la screening au avut o fază preclinică lungă și o letalitate de numai 13%, indicând și o fază clinică lungă. Femeile care au avut mamografii normale si a caror boala a devenit evidenta clinic inainte de urmatoarea examinare au avut o faza preclinica scurta si, avand in vedere mortalitatea mare a grupului, au avut si o faza clinica scurta.

Fig. 18.17 arată decesele din *alte cauze decât cancerul de sân* în ambele grupuri pe o perioadă de 5 ani. Mortalitatea a fost mult mai mare la cei care nu au venit la screening decât la cei care au venit. Deoarece screening-ul a fost îndreptat doar către cancerul de sân, de ce ar trebui cei care au venit la screening și cei care nu au manifestat rate diferite de mortalitate pentru *alte cauze* decât cancerul de sân? Răspunsul este, în mod clar, părtinirea voluntarilor – observația bine documentată că oamenii care participă la programe de sănătate diferă în multe privințe de cei care nu o fac: în starea lor de sănătate, atitudini, niveluri educaționale și socio-economice și alți factori. Aceasta este o altă demonstrație că, în scopul evaluării unui program de sănătate, compararea participanților și neparticipanților nu este o abordare validă.

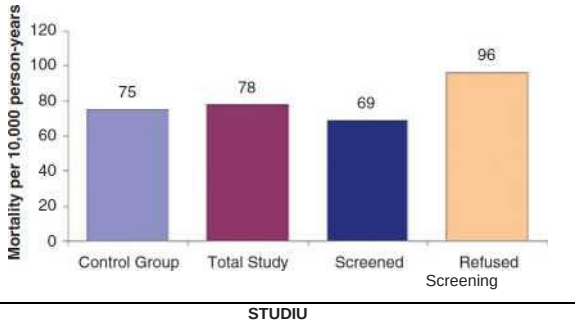


Fig. 18.17 Mortalitatea din toate cauzele, *cu excepția cancerului de sân* la 10.000 persoane-ani, Plan de asigurări de sănătate. (Date de la Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Selecție, urmărire și analiză în Studiul Planului de Asigurare de Sănătate: un studiu randomizat cu screening pentru cancerul de sân. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1985;67:65-74.)

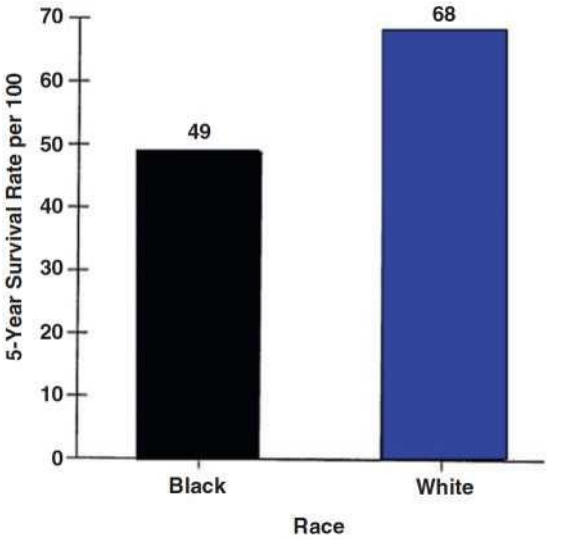


Fig. 18.18 Rata de supraviețuire relativă la cinci ani, în funcție de rasă, în rândul femeilor cu cancer de sân diagnosticate în 1964-1973 (Programul de Supraveghere, Epidemiologie și Rezultate Finale). (Date de la Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Perspective pentru eliminarea diferențelor rasiale în ratele de supraviețuire a cancerului de sân. *Am J Public Health.* 1982;72:1142-1145.)

Înainte de a părăsi discuția despre studiul HIP, s-ar putea să divagăm și să menționăm o aplicație interesantă a acestor date efectuată de Shapiro și colegii de muncă. [7] Fig. 18.18 arată că, în Statele Unite, supraviețuirea relativă la 5 ani de la cancerul de sân este mai bună la albi decât la negrii.

S-a pus întrebarea dacă acest lucru se datorează unei diferențe în biologia bolii la negri și la albi sau unei diferențe între albi și negrii în accesul la asistență medicală, care poate întârzia diagnosticul și tratamentul bolii la pacienții de culoare. Shapiro și colegii săi au recunoscut că studiul randomizat al mamografiei a oferit o oportunitate neobișnuită de a aborda această întrebare. Constatările sunt prezentate în Fig. 18.19 . Să ne uităm mai întâi doar la curbele de supraviețuire pentru grupul de control format din albi și negri (vezi Fig. 18.19A). Datele sunt în concordanță cu cele din Fig. 18.18 : negrii și hispanicii au avut un prognostic mai rău decât albii. Acum, să ne uităm și la curbele pentru albi și negri din grupul de studiu al femeilor care au fost supuse screening-ului și pentru care, prin urmare, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește accesul la îngrijire sau utilizarea îngrijirii, deoarece screening-ul a fost efectuat pe un program predeterminat (vezi Fig. 18.19B). Vedem o suprapunere considerabilă a celor două curbe: în esență, nicio diferență. Acest lucru sugerează cu tărie că screening-ul a eliminat diferența rasială în supraviețuire și că diferența observată în mod obișnuit între rase în prognosticul cancerului de sân este de fapt un rezultat al accesului mai slab la îngrijire sau al utilizării mai slabe a îngrijirii în rândul negrilor, cu o întârziere consecutivă în diagnostic și tratament și, prin urmare, supraviețuire.

ALTE EXEMPLE DE STUDII EVALUAREA SCREENINGULUI

Mamografie pentru femei între 40 și 49 de ani

O controversă majoră în anii 1990 s-a centrat pe întrebarea dacă mamografia ar trebui să fie recomandată universal femeilor în vârstă de 40 de ani. Datele de la Shapiro et al. Studiul, precum și din alte studii, au stabilit beneficiile examinărilor mamografice regulate pentru femeile de 50 de ani și peste. Cu toate acestea, datele sunt mai puțin clare pentru femeile în vârstă de 40 de ani. Multe probleme apar în interpretarea rezultatelor studiilor randomizate efectuate într-un număr de populații diferite. Deși s-a estimat o reducere a mortalității la 17% pentru femeile în vârstă de 40 de ani care fac mamografii anuale , datele disponibile provin în general din studii care nu au fost concepute special pentru a evalua posibilele beneficii în această grupă de vârstă. Mai mult decât atât, multe dintre studii au recrutat femei la *sfârșitul de* 40 de ani, sugerând posibilitatea ca, chiar dacă s-au observat beneficii, acestea ar fi putut rezulta la fel de bine din mamografii efectuate atunci când ar fi fost în vârstă de 50 de ani sau mai mult.

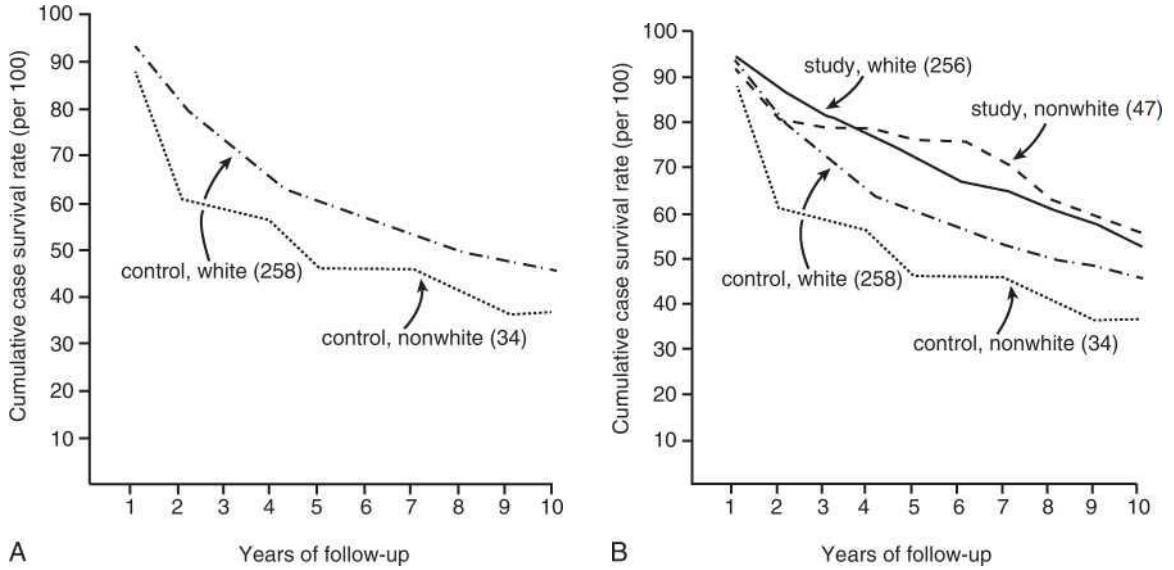


Fig. 18.19 (A) Cumulative case-survival rates, first 10 years after diagnosis by race, Health Insurance Plan (HIP) control groups. (B) Cumulative case-survival rates, first 10 years after diagnosis by race, HIP study andcontrol groups. (From Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. Prospects for eliminating racial differences in breast cancer survival rates. *Am J Public Health.* 1982;72:1142-1145.)

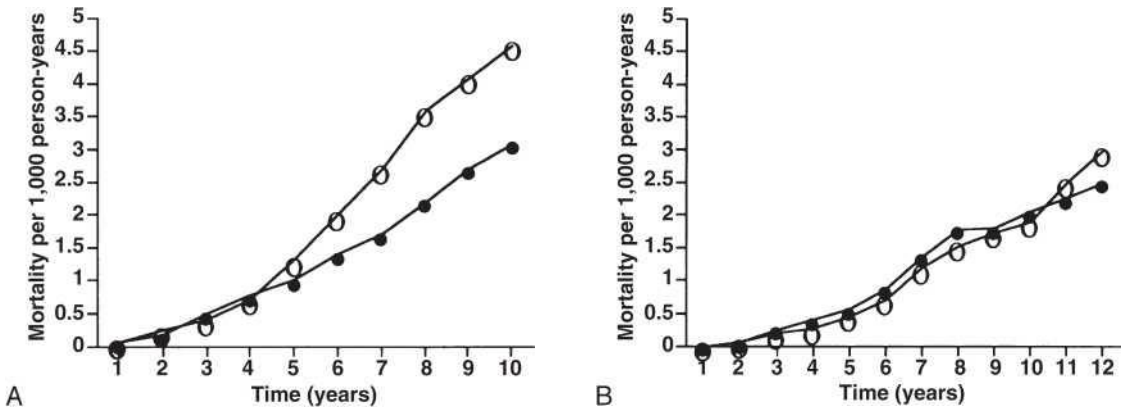


Fig. 18.20 Cumulative breast cancer mortality rates in screened and unscreened women (A) ages 50 to 69 years and (B) ages 40 to 49 years. • = screened; o = unscreened. (From Kerlikowske K. Efficacy of screening mammography among women aged 40 to 49 years and 50 to 69 years: comparison of relative and absolute benefit. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1997;22:79-86. [A] Modified from Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, et al. Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am.* 1992;30:187-210. [B] Modified from Nystrom L, Rutqvist LE, Wall S, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomized trials. *Lancet.* 1993;341:973-978.)

O problemă legată este văzută în Fig. 18.20 . Când mortalitatea de-a lungul timpului este comparată la femeile examinate şi cele nedepistate cu *vârsta de 50 de ani sau mai mult* (vezi Fig. 18.20A), curbele de mortalitate diverg la aproximativ 4 ani de la înscriere, grupul cu mamografie prezentând o mortalitate mai scăzută care persistă în timp. Cu toate acestea, atunci când sunt supuse screening-ului şi *femeile nedepistate în vârstă de 40 de ani* sunt comparate (vezi Fig. 18.20B), curbele de mortalitate nu sugerează nicio diferenţă de mortalitate timp de cel puţin

11 până la 12 ani de la înscriere. Urmărirea ulterioară va fi necesare pentru a determina dacă divergența observată în curbele de mortalitate ar persista într-adevăr și ar reprezenta un adevărat beneficiu pentru femeile care au făcut mamografii la 40 de ani. Cu toate acestea, interpretarea acestor curbe este complicată deoarece femeile care au fost urmărite timp de 10 sau mai mulți ani în aceste studii ar fi depășit vârsta de 50 de ani. În consecință, chiar dacă mortalitatea la femeile supuse screening-ului scade după 11 ani, orice astfel de beneficiu observat s-ar putea datora mamografiilor care au fost efectuate *după* vârsta de 50 de ani și nu mamografiilor la vârsta de 40 de ani. Urmărirea ulterioară a femeilor înscrise în multe dintre aceste studii și în studiile nou inițiate care înscriu femei la începutul de 40 de ani poate ajuta la clarificarea acestor probleme.

În 1997, un grup de consens a fost creat de National Institutes of Health (condus de profesorul Gordis) pentru a revizui dovezile științifice privind beneficiile mamografiei la femeile cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani. Grupul a concluzionat că datele disponibile *nu* justificau o recomandare universală pentru mamografie pentru toate femeile în vârstă de 40 de ani. Panelul a recomandat ca fiecare femeie să decidă singură (în consultare cu medicul ei) dacă să facă o mamografie [8] Decizia ei se poate baza nu numai pe o analiză obiectivă a dovezilor științifice și pe luarea în considerare a istoricului ei medical individual, ci și pe modul în care percepe și cântărește fiecare risc și beneficiu potențial, valorile pe care le acordă fiecăruia și modul în care se confruntă cu incertitudinea. Având în vedere atât importanța, cât și complexitatea problemelor implicate în evaluarea dovezilor, o femeie ar trebui să aibă acces la cele mai bune informații relevante cu privire la beneficii și riscuri, prezentate într-o formă ușor de înțeles și utilizabil.

Majoritatea femeilor vor depinde foarte mult de cunoștințele și sofisticarea medicilor lor, mai degrabă decât de a lua singure decizia când să înceapă mamografia de screening. O problemă importantă în acest sens este că mulți medici nu au cunoștințe suficiente despre statisticile de screening pentru cancer pentru a oferi sprijinul necesar femeilor și familiilor lor pentru a examina cu atenție rezultatele și concluziile, precum și validitatea studiilor de mamografie pentru femeile în vârstă de 40 de ani. Un studiu realizat de Wegwarth și coautori a dat rezultatele unui sondaj național asupra medicilor de asistență medicală primară din Statele Unite și a constatat că majoritatea medicilor de asistență medicală primară au interpretat în mod greșit supraviețuirea îmbunătățită și detecția crescută cu screening ca dovadă că screening-ul salvează vieți. Puțini au recunoscut corect că reducerea mortalității într-un studiu randomizat constituie dovezi ale beneficiului screening-ului. [9]

Grupul de consens a adăugat că pentru femeile în vârstă de 40 de ani care aleg să facă mamografie, costurile mamografiilor ar trebui rambursate de către plătitori terți sau acoperite de HMO, astfel încât impedimentele financiare să nu influențeze decizia femeii de a face sau nu o mamografie. Recomandările comisiei au fost respinse de Institutul Național al Cancerului, care solicitase inițial crearea grupului, și de alte agenții. Au existat indicii clare că forțe politice puternice operau la acel moment în favoarea mamografiei pentru femeile în vârstă de 40 de ani.

Controversa asupra mamografiei a devenit una și mai amplă odată cu publicarea în 2001 a unei recenzii de către Olsen și Gotzsche a dovezilor care susțin mamografia *la orice vârstă.* [10] Printre problemele ridicate de anchetatori s-au numărat preocupările cu privire la posibila inadecvare a unora dintre randomizări; posibila nesiguranță a evaluării cauzei decesului; constatarea lor că, în unele studii, excluderile femeilor din studii au fost efectuate după ce a avut loc randomizarea, iar femeile cu cancer preexistent au fost excluse numai din grupurile examinate; și evaluarea lor că cele mai bune două studii nu au găsit niciun beneficiu.

Un editorial *Lancet însoțitor* a concluzionat spunând: „În prezent, nu există dovezi de încredere din studiile mari randomizate care să susțină programele de screening pentru mamografie.” [11] Un articol din 2004 a contracara argumentele invocate de Olsen și Gotzsche și a concluzionat că consensul anterior privind mamografia a fost corect. [12]

Cu toate acestea, controversa continuă fără încetare. În 2002, US Preventive Services Task Force a revizuit dovezile și a recomandat mamografia de screening la fiecare 1 până la 2 ani pentru femeile cu vârsta de 40 de ani și peste. Folosind o versiune anterioară a metodologiei decât cea descrisă în În capitolul 14 , ei au clasificat dovezile justificative drept „corecte” pe o scară de „bun”, „corect” sau „slab”. [13] În 2009, acest grup de lucru a revizuit din nou problema mamografiei pentru femeile în vârstă de 40 de ani și a recomandat ca femeile cu vârsta cuprinsă între 50 și 74 de ani să facă mamografie de screening la fiecare 2 ani, dar au concluzionat, de asemenea, după cum urmează:

„Pentru mamografia de screening bienală la femeile cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani, există o certitudine moderată că beneficiul net este mic". Grupul de lucru a acordat recomandării sale o notă „C" și a subliniat că această notă este o recomandare împotriva screening-ului de rutină a femeilor cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani. Ei au adăugat: „Grupul de lucru încurajează luarea deciziilor individualizate și informate cu privire la când [la ce vârstă] să înceapă screeningul mamografic." [14] Nota „C" a fost confirmată într-o declarație de recomandare mai recentă a grupului de lucru. [15]

În 2007, Colegiul American al Medicilor a publicat noi linii directoare despre mamografie pentru femeile în vârstă de 40 de ani, bazate pe o revizuire sistematică extinsă care a abordat atât beneficiile, cât și potențialele daune. [16,17] Grupul a concluzionat că dovezile beneficiului net sunt *mai puțin clare* pentru femeile în vârstă de 40 de ani decât pentru femeile de 50 de ani și că mamografia prezintă riscuri semnificative, spunând: „Nu credem că dovezile susțin o recomandare generală". În 2011, Serviciul Național de Sănătate din Regatul Unit a publicat liniile directoare care recomandă ca femeile cu vârsta cuprinsă între 47 și 73 de ani să facă mamografie la fiecare 3 ani. [18]

În 2015, Societatea Americană de Cancer (ACS) și-a actualizat liniile directoare pentru depistarea cancerului de sân pentru femeile cu „risc mediu". [19] ACS a recomandat începerea screening-ului la vârsta de 45 de ani, cu screening anual până la vârsta de 54 de ani, după care ar trebui luată în considerare screening-ul bienal. După cum este clar, acesta nu este un domeniu în care știința, epidemiologia și politica publică sunt total aliniate!

Astfel, controversa dintre susținători și critici continuă și nu este susceptibilă de a fi soluționată spre satisfacția tuturor prin declarații ale experților. Problemele de metodologie și interpretare sunt complexe și probabil că nu vor fi rezolvate prin alte încercări mari. Astfel de studii sunt dificil și costisitor de inițiat și efectuat și, din cauza timpului necesar pentru a le finaliza, aceste studii sunt, de asemenea, limitate, deoarece constatările nu reflectă adesea cele mai recente îmbunătățiri ale tehnologiei mamografice. Cu toate acestea, având în vedere atât de multe date echivoce și un focar de controversă, progresul va veni cel mai probabil din noile tehnologii pentru detectarea cancerului de sân. Între timp, femeile rămân cu o provocare de luare a deciziilor în ceea ce privește propriile alegeri în ceea ce privește mamografia , având în vedere incertitudinile majore din dovezile disponibile.

Screening pentru cancerul de col uterin

Poate că nici un test de screening pentru cancer nu a fost folosit istoric mai pe scară largă decât testul Papanicolau. Prin urmare, s-ar presupune că au existat dovezi copleșitoare ale eficacității sale în reducerea mortalității cauzate de cancerul de col uterin invaziv. Din păcate, nu a existat niciodată un studiu randomizat, controlat, conceput în mod corespunzător, de screening pentru cancerul de col uterin; probabil că nu va exista niciodată, deoarece screening-ul cancerului de col uterin a fost acceptat ca eficient pentru depistarea precoce a cancerului de col uterin atât de către autoritățile sanitare, cât și de către femei.

În absența unor studii randomizate, au fost utilizate mai multe abordări alternative. Poate că cel mai frecvent proiect de evaluare a fost compararea ratelor de incidență și mortalitate în populații cu rate diferite de screening. O a doua abordare a fost examinarea modificărilor în timp ale ratelor de diagnosticare a carcinomului in situ. O a treia abordare a fost aceea a studiilor caz-control în care femeile cu cancer de col uterin invaziv sunt comparate cu femeile de control și frecvența testelor Papanicolau anterioare este examinată în ambele grupuri. Toate aceste studii sunt în general afectate de problemele metodologice ridicate anterior în acest capitol. Având în vedere recunoașterea faptului că HPV se află în lanțul cauzal al cancerului de col uterin, prevenirea recomandă în prezent testarea HPV împreună cu testarea Papanicolau. ACS recomandă începerea screening-ului la vârsta de 21 de ani cu teste Papanicolau anuale (fie citologie convențională, fie pe bază de lichid), cu testarea HPV începută la vârsta de 30 de ani sau utilizarea exclusivă a screening-ului HPV cu risc ridicat. [20] Cu toate acestea, chiar și pentru tipurile de HPV cu risc ridicat, infecția poate reveni numai după screeningul HPV, rezultând un număr mare de fals pozitive. În consecință, US Preventive Services Task Force recomandă screening-ul femeilor cu vârsta cuprinsă între 21 și 65 de ani cu citologie (test Papanicolau) la fiecare 3 ani sau, pentru femeile cu vârsta între 30 și 65 de ani care doresc un screening mai puțin frecvent, citologie combinată cu HPV la fiecare 5 ani. [4]

În ciuda acestor rezerve, dovezile indică faptul că multe carcinoame in situ probabil progresează spre cancer invaziv; în consecință, depistarea precoce a cancerului de col uterin în stadiul in situ ar avea ca rezultat o salvare semnificativă de vieți, chiar dacă aceasta este mai mică

decât multe estimări optimiste. O mare parte din incertitudinea cu care ne confruntăm cu privire la screening-ul pentru cancerul de col uterin provine din faptul că nici un studiu randomizat bine conceput nu a fost efectuat inițial înainte de a deveni parte a practicii medicale de rutină. Această observație subliniază că în Statele Unite,

un set de standarde trebuie îndeplinit înainte ca noii agenţi farmacologici să fie autorizaţi pentru uz uman, dar un alt set de standarde, mai puţin strict, este utilizat pentru noi tehnologii sau noi programe de sănătate. Niciun medicament nu ar fi autorizat în Statele Unite fără evaluare prin studii randomizate, controlate, dar, din păcate, nu este necesară o astfel de evaluare înainte de a fi introduse screening-ul sau alte tipuri de programe şi proceduri. Desigur, dacă s-ar aplica prevenirea universală a HPV prin vaccinarea adolescenţilor presexuali activi, cancerul de col uterin s-ar termina!

Screening pentru Neuroblastom

Unele dintre problemele discutate tocmai sunt întâlnite în screening-ul pentru neuroblastom, care este o tumoare care apare la copiii mici. Motivul pentru screening-ul pentru neuroblastom a fost subliniat de Tuchman şi colegii [21] : (1) Rezultatul s-a îmbunătăţit puţin în ultimele câteva decenii. (2) Se ştie că prognosticul este mai bun la copiii care manifestă boala înainte de vârsta de 1 an. (3) La orice vârstă, copiii aflaţi în stadii avansate de boală au un prognostic mai rău decât cei aflaţi în stadii incipiente. (4) Mai mult de 90% dintre copiii care prezintă simptome clinice de neuroblastom excretă cantităţi mai mari decât cele normale de catecolamine în urină. (5) Aceşti metaboliţi pot fi măsuraţi cu uşurinţă în probele de urină obţinute din scutece.

Aceste fapte constituie o justificare puternică pentru - screeningul neuroblastomului. Fig. 18.21 prezintă date din Japonia, unde a fost realizat un efort major de screening pentru neuroblastom. Procentele de copii mai mici de 1 an la care a fost detectat neuroblastom au fost comparate înainte şi după iniţierea screening-ului în Sapporo, un oraş din Hokkaido, iar aceste date au fost comparate cu datele despre naştere din restul oraşului Hokkaido, unde nu a fost montat niciun program de screening. După iniţierea screening-ului, în Sapporo a fost detectat un procent mai mare de cazuri de neuroblastom la copiii mai mici de 1 an decât în restul oraşului Hokkaido.

Cu toate acestea, apar o serie de probleme grave în evaluarea beneficiilor screening-ului neuroblastomului. Acum este clar că neuroblastomul este o boală eterogenă din punct de vedere biologic şi că există în mod clar un prognostic mai bun de la început în unele cazuri decât în altele. Multe tumori au un prognostic bun deoarece regresează spontan, chiar şi fără tratament. În plus, screening-ul este cel mai probabil să detecteze tumori cu creştere lentă, mai puţin maligne şi este mai puţin probabil să detecteze tumori agresive, cu creştere rapidă.

Astfel, este dificil de demonstrat că screening-ul pentru neuroblastoame este, de fapt, benefic. De fapt, în 2002 au apărut două studii mari de screening pentru neuroblastom. Woods şi colegii [22] a studiat 476.654 de copii din Quebec, Canada. Screening-ul a fost oferit tuturor copiilor la vârsta de 3 săptămâni şi 6 luni. Mortalitatea cauzată de neuroblastom până la vârsta de 8 ani în rândul copiilor examinaţi în Quebec nu a fost mai mică decât în rândul celor patru cohorte nedepistate (Tabel 18.1) şi nu mai mic

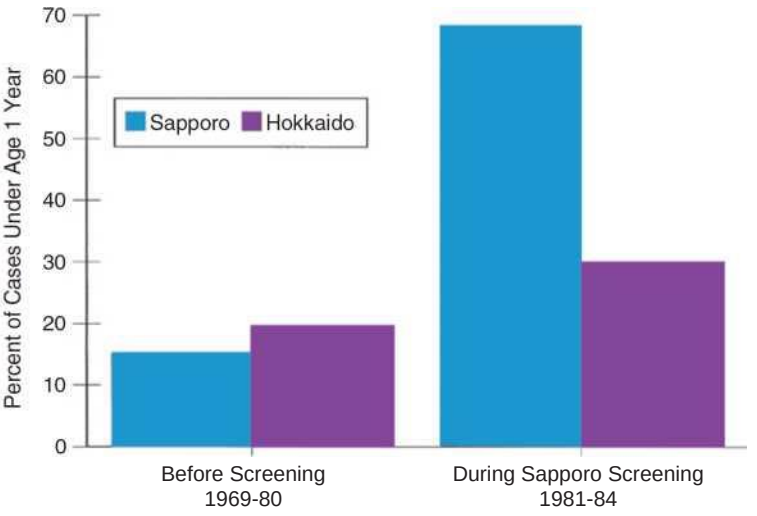


Fig. 18.21 Percentage of neuroblastoma cases younger than 1 year inSapporoandHokkaido, Japan, before and after screening. (Modified from Goodman SN. Neuroblastoma screening data: an epidemiologic analysis. *Am J Dis Child.* 1991;145:1415-1422; Based on data from Nishi M, Miyake H, Takeda T, et al. Effects of the mass screening of neuroblastoma in Sapporo City. *Cancer.* 1987;60:433-436. Copyright © 1987 American Cancer Society. Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.)

decât în restul Canadei, cu excepţia

TABELUL 18.1 Rata de deces prin neuroblastom la vârsta de 8 ani în cohorta Quebec examinată, în comparație cu ratele din patru cohorte nescreened

Cohorta de control	Număr de decese așteptate în Quebec, pe baza cohortei de control	Rata de mortalitate standardizată pentru Quebec (IC 95%)
Ontario	19.8	1,11 (0,64-1,92)
Minnesota	24.4	0,90 (0,48-1,70)
Florida	15.7	1,40 (0,81-2,41)
Greater Delaware Vale	22.8	0,96 (0,56-1,66)

Au existat 22 de decese din cauza neuroblastomului în cohorta Quebec examinată.

CI, Interval de încredere.

De la Woods WG, Gao R, Shuster JJ, et al. Screeningul sugarilor și mortalitatea datorată neuroblastomului. *N Engl J Med.* 2002;346:1041-1046.

TABELUL 18.2 Rata deceselor cauzate de neuroblastom la vârsta de 8 ani în cohorta Quebec examinată, în comparație cu ratele în cohortele canadiene nedepistate

Cohorta de control	Număr de decese așteptate în Quebec, pe baza cohortei de control	Rata de mortalitate standardizată pentru Quebec (IC 95%)
Cohorte istorice		
Quebec Canada	22.5 21.2	0,98 (0,54-1,77) 1,04 (0,64-1,69)
Cohorta concomitentă		
Canada, cu excepția Quebecului	15.8	1,39 (0,85-2,30)

Au existat 22 de decese prin neuroblastom în cohorta examinată. Toate datele au fost colectate de Statistics Canada.

CI, Interval de încredere.

De la Woods WG, Gao R, Shuster JJ, et al. Screeningul sugarilor și mortalitatea datorată neuroblastomului. *N Engl J Med.* 2002;346:1041-1046.

Quebec și în două cohorte istorice (Tabelul 18.2). Schilling și colegii [23] a studiat 2.581.188 de copii din Germania cărora li sa oferit screening-ul la vârsta de 1 an. Ei au descoperit că screeningul neuroblastomului nu a redus incidența bolii diseminate și nu pare să reducă mortalitatea cauzată de boală, deși urmărirea mortalității nu a fost încă completă. Astfel, datele disponibile în prezent nu sprijină screening-ul pentru neuroblastom . Constatările din aceste studii demonstrează importanța înțelegerii biologiei și istoriei naturale a bolii și necesitatea de a obține dovezi relevante și riguroase cu privire la beneficiile potențiale sau lipsa de beneficii atunci când se ia în considerare screening-ul pentru orice boală. Capacitatea de a detecta o boală prin screening nu poate fi echivalată cu o demonstrație a beneficiului celor examinați.

Probleme în evaluarea sensibilității și specificității testelor de screening

Noile programe de screening sunt adesea inițiate după ce un test de screening devine disponibil pentru prima dată. Atunci când un astfel de test este dezvoltat, adesea sunt afirmate - de către producătorii de truse de testare, investigatori sau alții - că testul are o sensibilitate ridicată și o specificitate ridicată. Cu toate acestea, după cum vom vedea, din punct de vedere practic, acest lucru poate fi adesea dificil de demonstrat.

Fig. 18.22A prezintă un tabel 2 **X** 2, după cum am văzut în capitolele anterioare, tabulând realitatea (boală prezentă sau absentă) față de rezultatele testelor (pozitive sau negative).

Pentru a calcula sensibilitatea și specificitatea, sunt necesare date în toate cele patru celule. Cu toate acestea, adesea doar cei cu rezultate pozitive ale testelor *(a* **+** *b)* (văzuți în *rândul de sus* al figurii) sunt trimiși pentru testare ulterioară. Datele pentru cei care testează negativ *(c* **+** *d)* nu sunt frecvent disponibile, deoarece acești pacienți nu primesc teste suplimentare. De exemplu, așa cum se arată în Fig. 18.22B , testul Western blot servește ca standard de aur pentru detectarea infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV), iar cei cu rezultate pozitive ale testului imunosorbent legat de enzime (ELISA) sunt trimiși pentru testarea Western blot.

Cu toate acestea, deoarece cei cu rezultate ELISA negative, în general, nu sunt testați în continuare, datele necesare în celulele inferioare pentru calcularea sensibilității și specificității ELISA nu sunt adesea disponibile din testele de rutină. Pentru a obține astfel de date, este esențial ca unele specimene ELISA negative să fie trimise și pentru testare ulterioară, împreună cu probele

ELISA pozitive.

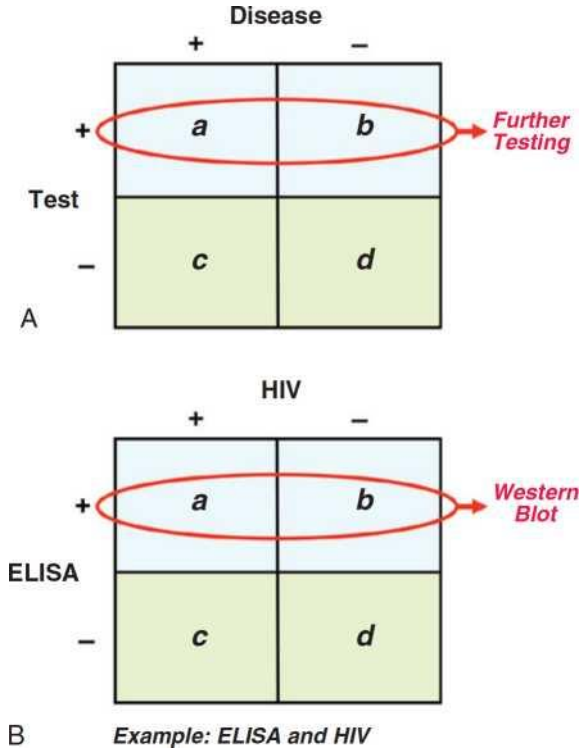


Fig. 18.22 (A) Problema stabilirii sensibilității și specificității din cauza urmăririi limitate a celor cu rezultate negative la test. (B) Problema stabilirii sensibilității și specificității din cauza urmăririi limitate a celor cu rezultate negative ale testelor pentru virusul imuno-eficienței umane (HIV) folosind testul ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay).

Interpretarea rezultatelor studiului care nu arată niciun beneficiu al screening-ului

În acest capitol, am subliniat interpretarea rezultatelor care arată o diferență între grupurile screened și nescreened. Cu toate acestea, dacă nu putem demonstra un beneficiu din depistarea precoce a bolii, poate fi posibilă oricare dintre următoarele interpretări:

1. Lipsa aparentă de beneficiu poate fi inerentă istoriei naturale a bolii (de exemplu, boala nu are o fază preclinică detectabilă sau o fază preclitică detectabilă extrem de scurtă).
2. Intervenția terapeutică disponibilă în prezent poate să nu fie mai eficientă atunci când este furnizată mai devreme decât atunci când este furnizată la momentul diagnosticului obișnuit.
3. Istoria naturală și terapiile disponibile în prezent pot avea un potențial pentru beneficii sporite, dar inadecvarea îngrijirii oferite celor care testează pozitiv poate explica lipsa observată de beneficiu (adică, există eficacitate, dar eficacitate slabă).

Analiza cost-beneficiu a screening-ului

Unii oameni răspund la problemele cost-beneficiu concentrându-se doar pe cost, întrebând dacă testul este ieftin, de ce să nu îl efectueze? Totuși, deși testul pentru sânge în scaun, de exemplu, în screening-ul pentru cancerul de colon, costă doar câțiva dolari pentru trusa de hârtie de filtru și pentru procesarea necesară de laborator, pentru a calcula costul total al unui astfel de test trebuie să includem costul colonoscopiilor care se fac după testarea inițială pentru cei care sunt depistați ca „pozitivi”, precum și costul complicațiilor care rezultă rar din colonoscopie.

Echilibrul cost-eficacității include nu numai costurile financiare, ci și costurile nefinanciare pentru pacient, inclusiv anxietatea, suferința emoțională și neplăcerile. Este testul în sine invaziv? Chiar dacă nu este, dacă rezultatul testului este pozitiv, terapia invazivă este justificată de rezultatul testului? Care este rata fals-pozitive la astfel de teste? În ce proporție de persoane se vor efectua teste invazive sau se va genera anxietate în ciuda realității că indivizii nu au boala în cauză? Astfel, „costul” unui test nu este doar costul procedurii de testare, ci și costul întregului proces de urmărire care este pus în mișcare de un rezultat pozitiv, chiar dacă acesta se dovedește a fi un rezultat fals pozitiv. Aceste considerații sunt reflectate în cele patru preocupări majore exprimate de ACS în revizuirea orientărilor sale pentru depistarea cancerului (Caseta 18.3). [24]

Un alt punct de vedere al cost-beneficiu a fost prezentat de Elmore și Choe. [25] Discuând despre mamografia de screening pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani, ei au scris:

Iată o modalitate de a explica dovezile (cu avertismentul că cifrele sunt rotunjite și simplificate): pentru fiecare 10.000 de femei care primesc mamografie de screening regulată începând cu vârsta de 40 de ani, 6 dintre ele ar putea beneficia de un risc scăzut de deces din cauza cancerului de sân. Cu toate acestea, chiar și acest beneficiu modest necesită mai multe examinări de screening și urmărire pentru toți cei 10.000

CASETA 18.3 CRITERII UTILIZATE DE SOCIETATEA AMERICANĂ DE CANCER PENTRU RECOMANDĂRI PRIVIND VERIFICAILE LEGATE DE CANCER

1. Trebuie să existe dovezi bune că fiecare test sau procedură recomandată este eficient din punct de vedere medical în reducerea morbidității sau mortalității.
2. Beneficiile medicale trebuie să depășească riscurile.
3. Costul fiecărei teste sau proceduri trebuie să fie rezonabil în comparație cu beneficiile așteptate.
4. Acțiunile recomandate trebuie să fie practice și fezabile.

femei de mai bine de un deceniu. Altfel spus, 9.994 de femei nu primesc niciun beneficiu de mortalitate, deoarece majoritatea femeilor nu vor dezvolta cancer de sân, iar unele femei vor avea cancer detectat când este prea târziu pentru vindecare. [2S]

Concluzie

Acest capitol a trecut în revistă unele dintre sursele majore de părtinire care trebuie luate în considerare în evaluarea rezultatelor studiului care compară populațiile screened și nescreened. Prejudecățile selecției pentru screening și selecția prognostică pot fi abordate, în mare parte, prin utilizarea unui studiu randomizat, controlat ca design al studiului. Pot fi făcute estimări rezonabile ale timpului de livrare dacă sunt disponibile informații adecvate. Puține dintre metodele care sunt utilizate în prezent pentru depistarea precoce a bolii au fost supuse evaluării prin studii randomizate și, probabil, majoritatea nu sunt destinate să fie studiate în acest fel. Acesta este rezultatul mai multor factori, inclusiv dificultatea și cheltuielile asociate cu realizarea unor astfel de studii și problemele etice inerente randomizării unei populații pentru a primi sau nu modalități de îngrijire care sunt utilizate pe scară largă și considerate eficiente, chiar și în absența unor dovezi solide. În consecință, suntem obligați să maximizăm utilizarea dovezilor din abordări nerandomizate și, pentru a face acest lucru, trebuie luate în considerare potențialele părtiniri și probleme abordate în acest capitol.

În abordarea programelor de depistare precoce a bolilor, trebuie să fim capabili să identificăm grupurile care prezintă un risc ridicat. Aceasta ar include nu numai cei expuși riscului de a dezvolta boala în cauză, ci și cei care sunt „la risc" pentru a beneficia de intervenție. Acestea sunt grupurile pentru care calculele cost-beneficiu vor favoriza beneficiul. Trebuie să ținem cont de faptul că, chiar dacă un test de screening, cum ar fi un test Papanicolau, nu este în sine excesiv de invaziv, intervenția impusă de un rezultat pozitiv al testului de screening poate fi extrem de invazivă.

Problema primordială este cum să luăm decizii atunci când datele noastre sunt neconcludente, inconsecvente sau incomplete. Ne confruntăm cu această dilemă în mod regulat, atât în practica clinică, cât și în dezvoltarea politicii de sănătate publică. Aceste decizii trebuie să ia în considerare mai întâi corpul existent de dovezi științifice relevante. Cu toate acestea, în ultimă analiză, decizia de a examina sau nu o populație pentru o boală este o *judecată de valoare* care ar trebui să țină cont de incidența și severitatea bolii, de fezabilitatea detectării precoce a bolii, de probabilitatea de a interveni eficient la cei cu rezultate pozitive la screening și de calculul general cost-beneficiu pentru un program de depistare precoce.

Pentru a ne îmbunătăți capacitatea de a lua decizii adecvate, sunt necesare cunoștințe suplimentare cu privire la istoria naturală a bolii și, în special, în ceea ce privește definirea caracteristicilor indivizilor care sunt expuși riscului de a avea un rezultat slab. Înainte de introducerea unor noi programe de screening, ar trebui să susținem cu tărie pentru studii randomizate, controlate bine conduse, astfel încât să nu operam într-o atmosferă de incertitudine atunci când astfel de studii au devenit practic imposibil de realizat. Cu toate acestea, având în vedere faptul că majoritatea practicilor medicale și de sănătate publică – inclusiv depistarea precoce a bolii – nu au fost supuse unor studii randomizate și că deciziile privind depistarea precoce trebuie luate pe baza unor date incomplete și echivoce, este esențial ca noi, ca profesioniști din domeniul sănătății, să apreciem și să înțelegem problemele metodologice implicate, astfel încât să putem folosi cunoștințele disponibile cu cea mai bună utilizare a pacienților. Chiar și cele mai bune intenții și evanghelizarea pasională nu pot înlocui dovezile riguroase care susțin sau nu beneficiul screening-ului.

REFERINȚE

1. Whittier JG, din Maud Muller: *Panorama și alte poezii.* Boston, Ticknor and

Fields, 1856.
2. Harte B, din *„Mrs. Judge Jenkins: Sequel to Maud Muller" East and West Poems.* Boston, James R. Osgood and Company, 1871.
3. Hutchison GB. Evaluarea serviciilor preventive. *J Dis. cronică.* 1960;11:497-508.
4. Moyer VA, în numele Grupului operativ al serviciilor preventive din SUA. Screening pentru cancerul pulmonar: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2014;160: 330-338.
5. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiologie: Dincolo de elementele de bază.* a 3-a ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett; 2014:141-145.
6. Shapiro S, Venet W Strax P, et al, eds. *Screening periodic pentru cancerul de sân: proiectul planului de asigurări de sănătate și consecințele sale , 1963 – 1986.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1988.
7. Shapiro S, Venet W Strax P, et al. Perspective pentru eliminarea diferențelor rasiale în ratele de supraviețuire a cancerului de sân. *AmJ Sănătate Publică.* 1982;72:1142-1145.
8. *Depistarea cancerului de sân pentru femei cu vârste între 40 și 49 de ani.* Declarație de consens NIH online, 1997 21-23 ianuarie, citat 15:1-35, 2007.
9. Wegwarth O, Schwartz LM, Woloshin S, et al. Înțeleg medicii statisticile de screening pentru cancer? Un sondaj național al medicilor de îngrijire primară din Statele Unite. *Ann Intern Med* . 2012;156:340-349.
10. Olsen O, Gotzsche C. Revizuirea Cochrane privind screening-ul pentru cancerul de sân cu mamografie. *Lancet.* 2001;358:1340-1342.
11. Horton R. Mamografie de screening: o privire de ansamblu revizuită. *Lancet* . 2001;358:1284-1285.
12. Freedman DA, Petitti DB, Robins JM. Despre eficacitatea screening-ului pentru cancerul de sân. *Int J Epidemiol.* 2004;33:43-55.
13. Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. Screeningul cancerului de sân: un rezumat al dovezilor pentru Grupul operativ al serviciilor preventive din SUA. *Ann Intern Med* . 2002;137:347-360.
14. Grupul operativ pentru servicii preventive din SUA. Cancer mamar: screening; iulie 2010. http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/breastcancer/brcanrs.htm . Accesat 14 iunie 2013.
15. Siu AL, în numele Grupului operativ al serviciilor preventive din SUA. Screening pentru cancerul de sân: US Preventive Services Task Force declarație de recomandare. *Ann Intern Med* . 2016;164: 279-296.
16. Brewer NT, Salz T, Lillie SE. Revizuire sistematică: efectele pe termen lung ale mamografiilor fals pozitive. *Ann Intern Med.* 2007;146:502-510.
17. Qaseem A, Snow V Sherif K, și colab. Mamografia de screening pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 40 și 49 de ani: un ghid de practică clinică de la Colegiul American al Medicilor. *Ann Intern Med* . 2007;146:511-515.
18. Warner E. Screening-ul cancerului de sân. *N Engl J Med.* 2011;365: 1025-1032.
19. Oeffinger KC, Fontham ETH, Etzioni R, et al. Screening pentru cancerul de sân pentru femeile cu risc mediu. Actualizare din 2015 a ghidurilor de la Societatea Americană de Cancer. *JAMA.* 2015;314(15):1599-1614.
20. Societatea Americană de Cancer. *Ghidurile Societății Americane de Cancer pentru prevenirea și detectarea precoce a cancerului de col uterin.* https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/prevention-and-early-detection/cervical-cancer-screening-guidelines.html . Accesat 20 februarie 2018.
21. Tuchman M, Lemieux B, Woods WG. Screening pentru neuroblastom la sugari: investigați sau implementați? *Pediatrie* . 1990;86:791-793.
22. Woods WG, Gao R, Shuster JJ și colab. Screeningul sugarilor și mortalitatea datorată neuroblastomului. *N Engl J Med* . 2002;346:1041-1046.
23. Schilling FH, Spix C, Berthold F și colab. Screening pentru neuroblastom la vârsta de un an. *N Engl J Med* . 2002;346:1047-1053.
24. Smith RA, Mettlin CJ, David KJ și colab. Ghidurile Societății Americane de Cancer pentru depistarea precoce a cancerului. *CA Cancer J Clin* . 2000;50:34-49.
25. Elmore JG, Choe JH. Screeningul cancerului de sân pentru femeile în vârstă de 40 de ani: trecerea de la controversele despre date la ajutorul femeilor individuale. *Ann Intern Med* . 2007;146:529-531.

ÎNTREBĂRI DE REVIZIE PENTRU CAPITOLUL 18

Întrebările de la 1 la 4 se bazează pe următoarele informații:

Un nou program de screening a fost instituit într-o anumită țară Programul a folosit un test de screening care este eficient în detectarea cancerului Z într-un stadiu incipient. Să presupunem că nu există un tratament eficient pentru acest tip de cancer și, prin urmare, că programul nu are ca rezultat modificarea cursului obișnuit al bolii. Să presupunem, de asemenea, că ratele notate sunt calculate din toate cazurile cunoscute de cancer Z și că nu au existat modificări în calitatea certificării decesului acestei boli.

1 | *Ce se va întâmpla cu* rata aparentă de incidență *a cancerului Z în țară în primul an al acestui program?*

a. Rata de incidență va crește
b. Rata de incidență va scădea
c. Rata de incidență va rămâne constantă

Ce se va întâmpla cu rata aparentă de prevalență *a cancerului Z în țară în primul an al acestui program?*

a. Rata de prevalență va crește
b. Rata de prevalență va scădea
c. Rata de prevalență va rămâne constantă

3 *Ce se va întâmpla cu aparentul* caz-letal *pentru cancerul Z în țară în primul an al acestui program?*

a. Letalitatea cazului va crește
b. Letalitatea cazurilor va scădea
c. Letalitatea cazului va rămâne constantă

Ce se va întâmpla cu rata aparentă a mortalității *prin cancer Z în țară ca urmare a programului?*

a. Rata mortalității va crește
c. Rata mortalității va rămâne constantă

b. Rata mortalității va scădea

Cel mai bun indice (indici) pentru a concluziona că un program de depistare precoce a cancerului de sân îmbunătăţeşte cu adevărat istoria naturală a bolii, la 15 ani de la iniţierea acesteia, ar fi: a. O mortalitate proporţională mai mică pentru sân

cancer la 15 ani de la iniţierea programului de depistare precoce comparativ cu mortalitatea proporţională înainte de iniţierea acestuia

b. Improved long-term survival rates for breast cancer patients (adjusted for lead time)
c. A decrease in incidence of breast cancer
d. A decrease in the prevalence of breast cancer
e. None of the above

Întrebarea 7 se bazează pe informaţiile de mai jos:
Diagrama de mai jos arată istoria naturală a bolii X:

6 *In general, screening should be undertaken for diseases with the following feature(s):*

a. Diseases with a low prevalence in identifiable subgroups of the population
Diseases for which case-fatality is low Diseases with a natural history that can be altered by medical intervention
b.
c.
d. Diseases that are readily diagnosed and for which treatment efficacy has been shown to be equivocal in evidence from a number of clinical trials
e. None of the above

C	B	C	D
Biologic a bolii X	Debut Detectarea cea mai precoce posibilă a bolii X prin orice tehnică de screening	Ora obişnuită de Diagnosticul bolii X	Ora obişnuită a morţii din boala X

Să presupunem că detectarea precoce a bolii X prin screening îmbunătăţeşte prognosticul. Pentru ca un program de screening să fie cel mai eficient, în ce moment al istoriei naturale din diagramă trebuie să fie punctul critic?

a. Între A şi B
b. Între B şi C
c. Între C şi D
d. Oriunde între A şi C
e. Oriunde între A şi D

8 *Which of the following is* not *a possible outcome measure that could be used as an indicator of the benefit of screening programs aimed at early detection of disease?*

a. Reduction of case-fatality in screened individuals
b. Reduction of mortality in the population screened
c. Reduction of incidence in the population screened
d. Reduction of complications
e. Improvement in the quality of life in screened individuals

Chapter 19

Epidemiologie și politici publice

Toate lucrările ştiinţifice sunt incomplete, fie că sunt observaţionale sau experimentale.
Toate lucrările ştiinţifice sunt susceptibile de a fi supărate sau modificate prin avansarea cunoştinţelor.
Acest lucru nu ne conferă libertatea de a ignora cunoştinţele pe care le avem deja sau de a amâna acţiunea pe care pare să o solicite la un moment dat. [1]

— Sir Austin Bradford Hill, discursul președintelui, Royal Society of Medicine, 14 ianuarie 1965

Experienţa este acel lucru minunat care îţi permite să recunoşti o greşeală atunci când o faci din nou. [2]

—Franklin P. Jones, umorist american legendar (1908-1980)

Obiectivele de învățare

- Să revizuiască rolul epidemiologiei în prevenirea bolilor și să contrasteze două strategii posibile de prevenire: vizarea grupurilor cu risc ridicat de boală în comparație cu concentrarea asupra populației generale.
- Pentru a defini evaluarea riscurilor și a discuta rolul epidemiologiei în evaluarea riscurilor, inclusiv măsurarea posibilelor expuneri.
- Pentru a discuta despre modul în care epidemiologia poate fi folosită pentru a modela politicile publice prin intermediul instanțelor din Statele Unite.
- Pentru a introduce revizuirea sistematică și meta-analiză ca instrumente pentru a rezuma toate dovezile epidemiologice disponibile pentru a influența politicile publice și pentru a discuta modul în care părtinirea publicării poate afecta rezultatele atât ale revizuirilor sistematice, cât și ale meta-analizelor.
- Identificarea unor posibile surse de incertitudine în utilizarea rezultatelor studiilor epidemiologice ca bază pentru elaborarea politicilor publice.

Un rol major al epidemiologiei este de a servi drept bază pentru dezvoltarea politicilor care afectează sănătatea umană, inclusiv prevenirea primară și secundară și controlul bolilor. După cum s-a văzut în capitolele anterioare, constatările din studiile epidemiologice pot fi relevante atât pentru problemele din practica clinică, cât și din sănătatea comunității și pentru abordările populației în prevenirea bolilor și promovarea sănătății. După cum s-a discutat în Capitolul 1 , aplicațiile practice ale epidemiologiei sunt adesea văzute ca fiind atât de integrante în disciplină încât sunt încorporate în însăși definiția epidemiologiei. Din punct de vedere istoric, investigațiile epidemiologice au fost inițiate pentru a aborda provocările emergente legate de bolile umane (cel mai adesea boli transmisibile) și sănătatea publicului. Într-adevăr, una dintre sursele majore de entuziasm în epidemiologie este aplicabilitatea directă a constatărilor sale pentru a atenua problemele de sănătate umană. Acest capitol prezintă o privire de ansamblu asupra unor aspecte și probleme legate de epidemiologie în aplicarea acesteia în formularea și evaluarea politicilor publice.

Epidemiologie și prevenire

Importanţa epidemiologiei în prevenire a fost subliniată în câteva din capitolele precedente. Identificarea populațiilor cu risc crescut, determinarea cauzelor riscului (riscurilor) crescute și analiza costurilor și beneficiilor eliminării sau reducerii expunerii la factorul sau factorii cauzali necesită o înțelegere a conceptelor epidemiologice de bază și a posibilei interpretări a rezultatelor studiilor epidemiologice. În plus, evaluarea puterii tuturor dovezilor disponibile și identificarea oricăror limite ale inferențelor derivate sau asupra generalizării constatărilor sunt extrem de importante. Astfel, epidemiologia este adesea considerată a fi „știința de bază" a prevenirii.

De câte date epidemiologice avem nevoie pentru a justifica un efort de prevenire? În mod clar, nu există un răspuns simplu la această întrebare. Unele dintre problemele implicate diferă în funcție de dacă se ia în considerare prevenirea primară sau secundară. Dacă vorbim de prevenţie primară , răspunsul depinde de severitatea afecțiunii , de costurile implicate (în termeni de dolari, suferință umană și pierderea calității vieții), puterea dovezilor care implică un anumit factor sau factori cauzali în etiologia bolii în cauză și dificultatea de a reduce sau elimina expunerea la acel factor.

Cu prevenţia secundară, problemele sunt oarecum diferite. Trebuie să luăm în considerare în continuare severitatea bolii în cauză. În plus, totuşi, trebuie să ne întrebăm dacă putem detecta boala mai devreme decât de obicei prin screening şi cât de invazivă şi costisitoare ar fi o astfel de detecţie. Consideraţiile suplimentare includ dacă un beneficiu se acumulează pentru o persoană care are boala dacă tratamentul este iniţiat într-un stadiu mai devreme decât de obicei şi dacă există efecte dăunătoare asociate cu screening-ul. Epidemiologia oferă abordări valoroase pentru a rezolva multe dintre aceste probleme.

În ultimii ani, s-a acordat o atenţie considerabilă extinderii a ceea ce s-a numit modelul tradiţional de factor de risc al epidemiologiei, în care explorăm relaţia dintre un factor independent (expunerea) şi un factor dependent (rezultatul bolii) (Fig. 19.1). S-a sugerat că această abordare ar trebui extinsă în două moduri: în primul rând, ar trebui să includă măsurarea nu numai a rezultatului advers – boala în sine – ci şi a impactului economic, social şi psihologic care rezultă din rezultatul bolii asupra individului, familiei sale şi comunităţii în general. În al doilea rând, este clar că expunerea la un agent cauzal presupus *nu este, în general,* distribuită uniform într-o populaţie. Factorii care determină dacă o persoană devine expusă trebuie, prin urmare, explorați pentru ca prevenirea să aibă succes în reducerea expunerii (Fig. 19.2). Modelul complet este şi mai complex, aşa cum se vede în Fig. 19.3 : Relaţia este influenţată de *factorii determinanţi ai susceptibilităţii* individului la expunere; acestea includ factori genetici

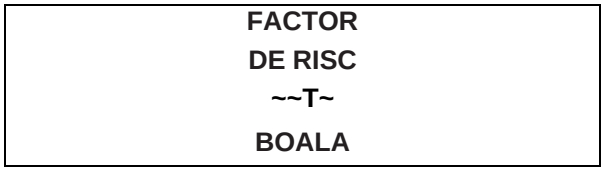


Fig. 19.1 Diagrama epidemiologiei clasice a factorilor de risc.

împreună cu influenţele mediului şi determinanţii sociali. Deşi o astfel de abordare extinsă este intuitiv atractivă şi oferă un cadru excelent în care să analizăm problemele de sănătate publică, trebuie totuşi să demonstrăm dacă anumite expuneri sau alte variabile independente sunt asociate cu riscuri crescute de boli specifice.

În orice caz, decizia de câte date şi de ce tipuri de date avem nevoie pentru prevenire va fi determinată de societate, reflectând valorile şi priorităţile societăţii. Epidemiologia , împreună cu alte discipline, poate oferi

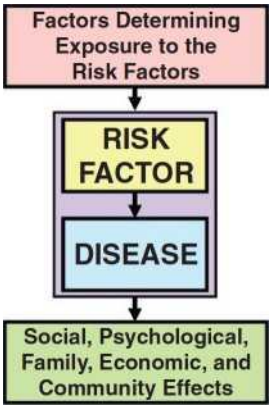

Factors Determining Exposure to the Risk Factors
RISK FACTOR
DISEASE
Social, Psychological, Family, Economic, and Community Effects

Fig. 19.2 Diagrama unui model de epidemiologie extinsă a factorilor de risc pentru a include determinanții expunerii, precum și efectele sociale, psihologice, familiale, economice și comunitare ale bolii.

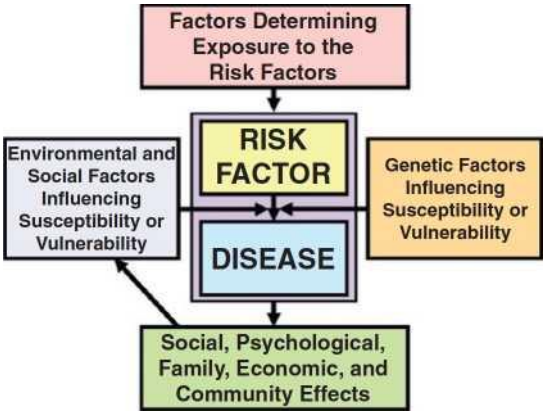

Factors Determining Exposure to the Risk Factors
Environmental and Social Factors Influencing Susceptibility or Vulnerability
RISK FACTOR
Genetic Factors Influencing Susceptibility or Vulnerability
DISEASE
Social, Psychological, Family, Economic, and Community Effects

Fig. 19.3 Diagrama modelului de epidemiologie extinsă a factorilor de risc pentru a include interrelațiile factorilor care determină susceptibilitatea sau vulnerabilitatea.

multe dintre datele ştiinţifice necesare care sunt relevante pentru abordarea problemelor legate de riscuri şi prevenire. Cu toate acestea, decizia finală privind iniţierea sau susţinerea unui program de prevenire va fi determinată în mare măsură de considerente economice şi politice, precum şi de valorile societale. În acelaşi timp, se speră că astfel de decizii se vor baza şi pe o bază solidă de dovezi ştiinţifice furnizate de epidemiologie şi alte discipline relevante.

Este important să se facă distincţia între expunerea *la macromediu* şi *la micromediu* . Expunerea la macromediu sunt expuneri la lucruri precum poluarea aerului, care afectează populaţii sau comunităţi întregi. Expunerile la micromediu sunt factori de mediu care afectează un anumit individ, cum ar fi dieta (şi disponibilitatea alimentelor sănătoase), fumatul (de către individ sau expunerea la fumatul pasiv) şi consumul de alcool (personal şi disponibilitatea alcoolului în comunitate). Din punct de vedere al prevenirii, factorii de macromediu sunt în multe feluri mai uşor de controlat şi modificat, deoarece acest lucru poate fi realizat prin legislaţie şi reglementare (de exemplu, stabilirea standardelor de mediu pentru poluanţi). În schimb, modificarea factorilor de micromediu depinde de modificarea obiceiurilor individuale şi a stilului de viaţă şi de abordarea disponibilităţii alimentelor sănătoase, a spaţiului verde şi a cartierelor sigure, ceea ce poate fi adesea o provocare mult mai mare.

În tratarea factorilor de micromediu, furnizarea de - dovezi ştiinţifice şi estimări de risc nu este adesea suficientă pentru a-i determina pe indivizi să-şi modifice stilul de viaţă (de exemplu, renunţarea la fumat). Indivizii diferă adesea în măsura în care sunt dispuşi să îşi asume riscuri în multe aspecte ale vieţii lor, inclusiv sănătatea. În plus, comportamentele indivizilor pot diferi în funcţie de faptul dacă aceştia se confruntă cu riscul unui rezultat advers sau cu probabilitatea unui eveniment pozitiv (Fig. 19.4). În plus, indivizii pun adesea vina în altă parte pentru problemele de sănătate cauzate de propriul stil de viaţă. Astfel, comunicarea de risc, menţionată anterior, trebuie să se extindă dincolo de comunicarea datelor despre risc către factorii de decizie politică. De asemenea, trebuie să se ocupe de comunicarea cu publicul într-un mod uşor de înţeles în contextul percepţiei oamenilor cu privire la riscul lor, astfel încât indivizii să fie motivaţi să accepte responsabilitatea şi să acţioneze în numele propriei sănătăţi în cea mai mare măsură posibilă. Prin urmare, epidemiologii ar trebui să colaboreze cu educatorii pentru sănătate pentru a educa mai adecvat publicul cu privire la problemele de risc personal.

LIFELONG SMOKERS HAVE A ONE-IN-TWO CHANCE OF DYING FROM SMOKING-RELATED DISEASE.
IT'LL NEVER HAPPEN TO ME.
THE ODDS OF WINNING THE POWERBALL LOTTERY ARE 80 MILLION TO ONE.
THIS COULD BE MY LUCKY DAY!
By Steve Kelley, The San Diego Union-Tribune, Copley News Service

Fig. 19.4 Risk of what? How the end point may affect an individual's perception of risk and willingness to act. (Steve Kelley. © 1998 San Diego Union Tribune. Copley News Service.)

Abordări ale populației versus abordări cu risc ridicat pentru prevenire

O întrebare importantă în prevenire este dacă abordarea noastră ar trebui să vizeze grupuri despre care se știe că prezintă un risc ridicat sau dacă ar trebui să extindă - eforturile de prevenire primară la populația generală în ansamblu. Această problemă a fost abordată pentru prima dată de Rose în 1985 [3] iar ulterior amplificat de Whelton în 1994 [4] într-o discuție despre prevenirea hipertensiunii arteriale, precum și a deceselor cauzate de boala coronariană (CHD).

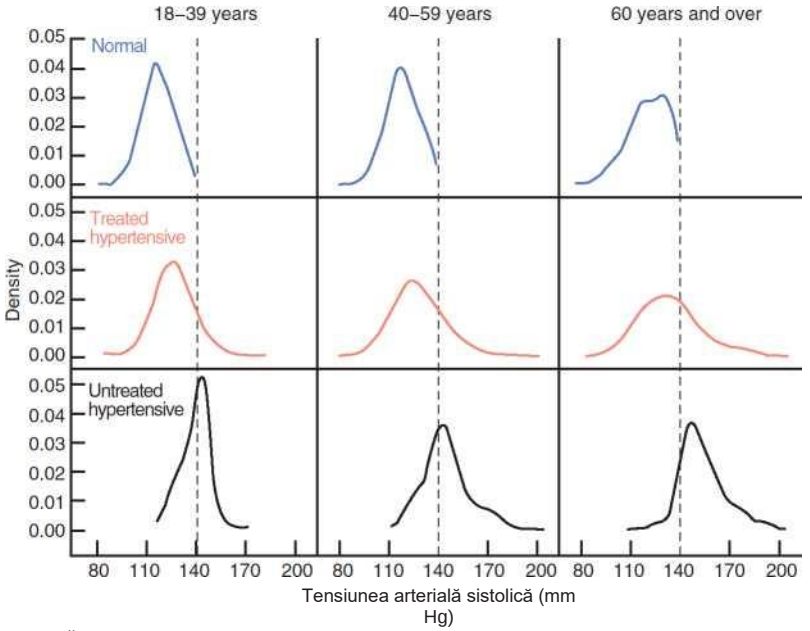
Studiile epidemiologice au demonstrat că riscul de deces din cauza CHD crește constant odată cu creșterea tensiunii arteriale atât sistolice, cât și diastolice; nu există un prag cunoscut. Fig. 19.5A și B arată distribuția tensiunii arteriale sistolice în populația generală a bărbaților și femeilor care au peste 18 ani în Statele Unite (2001-2008), respectiv

Privind populația generală din SUA cu vârsta peste 50 de ani, Fig. 19.5C arată riscul unui punct final compozit de prima apariție a decesului de toate cauzele, a infarctului miocardic nefatal sau a accidentului vascular cerebral nefatal în relație cu tensiunea arterială sistolice; riscul crește constant cu niveluri mai mari ale tensiunii arteriale sistolice. Persoanele cu vârsta sub 60 de ani cu tensiune arterială sistolică de 160 mm Hg au avut un risc de 1,50 ori mai mare de apariție a punctului final de CHD compozit decât cei a căror tensiune arterială sistolică era sub 140 mm Hg.

Pe baza Comitetului Național Mixt pentru Prevenirea, Detectarea, Evaluarea și Tratamentul Hipertensiunii arteriale (JNC 7), valori la fel de scăzute precum cele care definesc prehipertensiunea arterială (tensiunea arterială sistolica și diastolică variind între 120 și 139 mm Hg și, respectiv, 80 până la 99 mm Hg) pot duce la un risc de 20% de lovituri. [5]

Prin urmare, pare rezonabil să se combine un risc ridicat în cadrul unei abordări populaționale: un set de măsuri preventive adresate celor cu risc deosebit de ridicat și altul conceput pentru prevenirea primară a hipertensiunii arteriale și adresat populației generale.

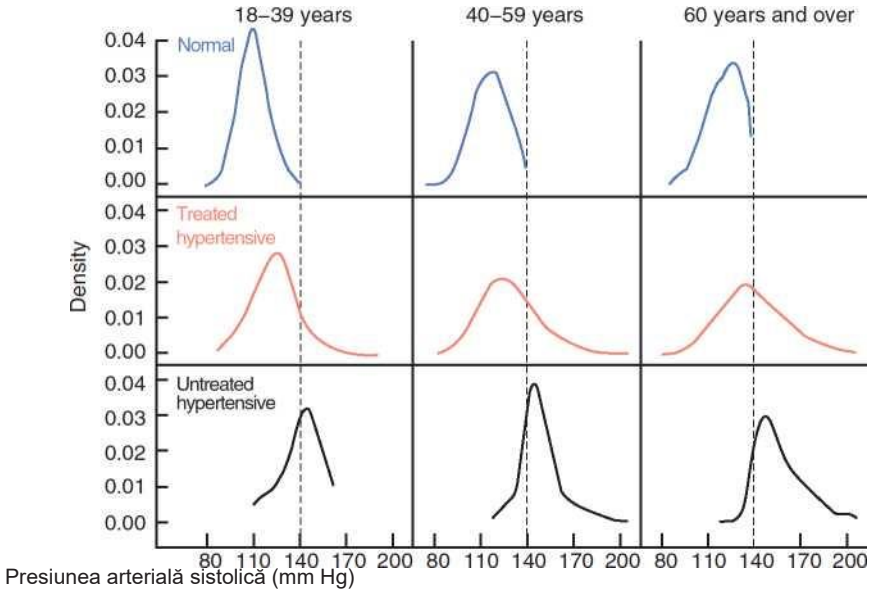
Astfel de analize pot avea implicații semnificative pentru programele de prevenire. Tipurile de măsuri preventive care ar putea fi utilizate pentru persoanele cu risc ridicat diferă adesea de cele care sunt aplicabile populației generale. Cei care sunt expuși unui risc ridicat și sunt conștienți că sunt expuși unui risc crescut au mai multe șanse să tolereze mai scumpe,



NOTĂ: Regula punctată verticală este punctul de reducere a hipertensiunii sistolice.

SURSA: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-08.

Fig. 19.5 (A) Tensiunea arterială sistolică medie pentru bărbații cu vârsta de 18 ani și peste, în funcție de vârstă și de starea hipertensiunii arteriale.



NOTĂ: Regula punctată verticală este punctul de reducere a hipertensiunii sistolice.
SURSA: CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-08.

B

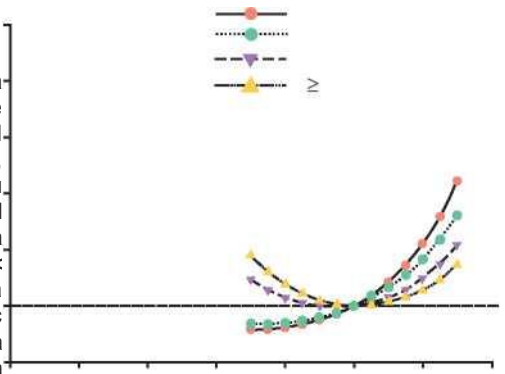


Fig. 19.5 continuare (B) Tensiunea arterială sistolică medie pentru femeile cu vârsta de 18 ani și peste, în funcție de vârstă și starea hipertensiunii arteriale. (C) Raportul de risc ajustat al primei apariții a decesului de orice cauză, a infarctului miocardic nonfatal sau a accidentului vascular cerebral nefatal în funcție de vârstă (în trepte de 10 ani), tensiunea arterială sistolica *(TAS).* Tensiunea arterială sistolică de referință pentru raportul de risc: respectiv 140 mm Hg. Tensiunea arterială *(TA)* este media în timpul tratamentului a tuturor înregistrărilor post-inferioară. Termenii pătratici pentru tensiunea arterială sistolice au fost semnificativi statistic în toate grupele de vârstă (toate $P <$ 0,001). Ajustarea sa bazat pe sex, rasă, antecedente de infarct miocardic, insuficiență cardiacă, boală vasculară periferică, diabet, accident vascular cerebral/atac ischemic tranzitoriu, insuficiență renală și fumat. *DBP,* tensiune arterială diastolică. (A și B, De la Wright JD, Hughes JP, Ostchega Y, și colab. Tensiunea arterială sistolica și diastolică medie la adulții cu vârsta de 18 ani și peste în Statele Unite, 2001-2008. *Natl Health Stat Report.* 2011;(35):1-22, 24. C, Modificat de la Blong YWW, S.J. rezultate la pacienții cu boală coronariană hipertensivă: un substudiu INVEST *Am J Med.* 2010;

proceduri inconfortabile şi chiar mai invazive. Totuşi, în aplicarea unei măsuri preventive la o populaţie generală, măsura trebuie să aibă un cost redus şi să fie doar minim invazivă; trebuie să fie asociată cu durere sau disconfort relativ redusă pentru a fi acceptabilă pentru populaţia generală.

Fig. 19.6 arată scopul unei strategii bazate pe populaţie, care este o deplasare în jos a întregii curbe de distribuţie a tensiunii arteriale atunci când o intervenţie de scădere a tensiunii arteriale este aplicată unei întregi comunităţi, cum ar fi reducerea conţinutului de sare al alimentelor procesate. Pentru că tensiunea arterială a celor mai mulţi

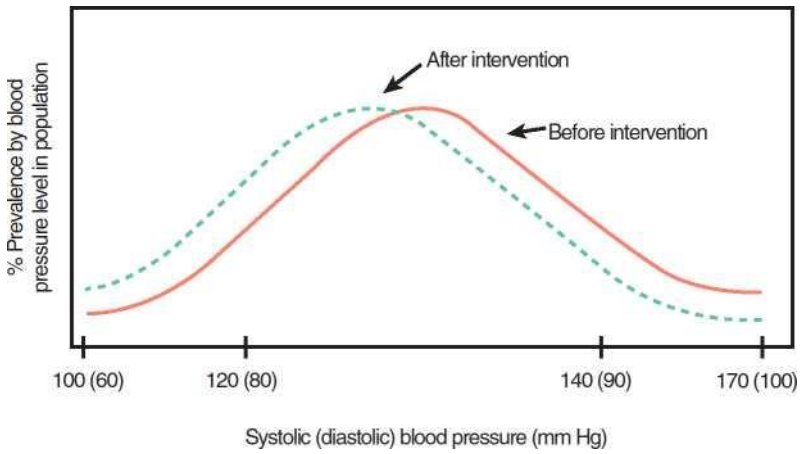


Fig. 19.6 Representation of the effects of a population-based intervention strategy on the distribution of blood pressure. (From National Institutes of Health. *Working Group Report on Primary Prevention of Hypertension* NIH Publication No. 93-2669. Washington, DC: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1993:8.)

membrii populaţiei se află deasupra nivelurilor foarte scăzute care sunt considerate optime, chiar şi o mică - schimbare în jos (deplasare la stânga) a curbei este probabil să aibă beneficii majore pentru sănătatea publică, aşa cum a sugerat Rose cu aproximativ trei decenii în urmă. [3] De fapt, o astfel de schimbare ar preveni mai multe accidente vasculare cerebrale în populaţie decât ar fi un tratament de succes limitat la indivizii „cu risc ridicat". În plus, Rose [3] a subliniat că strategia cu risc ridicat este esenţială pentru protejarea persoanelor susceptibile. În cele din urmă, însă, speranţa noastră este să înţelegem cauza de bază a incidenţei unei boli – în acest caz, tensiunea arterială crescută – şi să dezvoltăm şi să punem în aplicare mijloacele necesare pentru prevenirea (primară) a acesteia. Rose a concluzionat după cum urmează:

În mod realist, multe boli vor continua să necesite ambele abordări şi, din fericire, concurenţa dintre ele este de obicei inutilă. Cu toate acestea, prioritatea de preocupare ar trebui să fie întotdeauna descoperirea şi controlul cauzelor incidenţei. [3]

Epidemiologie şi medicină clinică: terapia de substituţie hormonală la femeile în postmenopauză

Epidemiologia poate fi considerată şi o ştiinţă de bază a investigaţiei clinice. Datele obţinute din studii epidemiologice sunt esenţiale în luarea deciziilor clinice în multe situaţii. O înţelegere a epidemiologiei este crucială pentru procesul de proiectare a unor studii semnificative despre istoria naturală a bolii, calitatea diferitelor metode de diagnosticare şi eficacitatea intervenţiilor clinice. Epidemiologia este foarte relevantă pentru abordarea numeroaselor incertitudini şi dileme din politica clinică, care nu pot fi rezolvate cu uşurinţă.

Un exemplu dramatic este utilizarea terapiei de substituţie hormonală (HRT) de către femeile aflate în postmenopauză. În 1966, Robert Wilson, un medic, a publicat o carte intitulată *Feminine Forever* , care a susţinut HRT pentru femeile aflate în postmenopauză. După publicarea acestei cărţi, milioane de femei aflate în postmenopauză au început să ia estrogeni în speranţa de a-şi păstra tinereţea şi atractivitatea şi de a evita simptomele neplăcute ale menopauzei, adesea întâlnite, cum ar fi bufeurile, transpiraţiile nocturne şi uscăciunea vaginală. Comunitatea medicală a acceptat în mare măsură recomandarea lui Wilson pentru înlocuirea estrogenului şi chiar şi manualele de ginecologie au susţinut-o. Cu toate acestea, în anii 1970, a fost raportat un risc crescut de cancer uterin la femeile care luau substituţie cu estrogen. Ca urmare, estrogenul a fost ulterior combinat cu progestativ, care contracarează efectul estrogenului asupra mucoasei endometriale uterine. Această combinaţie duce la sângerări uterine lunare care seamănă cu o perioadă menstruală normală.

Au apărut ulterior o serie de studii observaţionale nerandomizate şi au raportat alte beneficii pentru sănătate, cum ar fi mai puţine atacuri de cord şi accidente vasculare cerebrale, mai puţină osteoporoză şi mai puţine fracturi de şold asociate cu HRT. Luând în considerare întregul corp de dovezi care s-au acumulat, susţinerea concluziei că estrogenul protejează femeile împotriva bolilor de inimă a

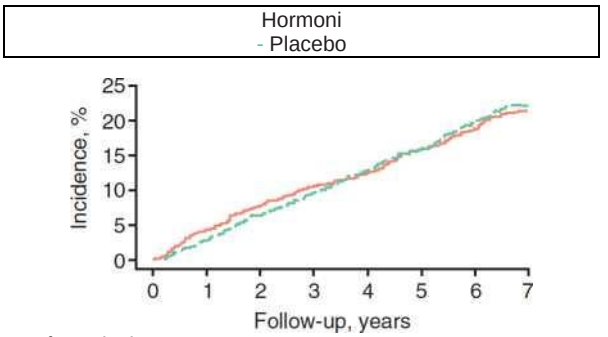
părut puternic

şi în general consistent. Femeile au fost sfătuite că, atunci când au împlinit vârsta de 50 de ani, ar trebui să discute cu medicii lor dacă ar trebui să înceapă HRT pentru a se proteja împotriva bolilor de inimă şi a altor afecţiuni asociate cu îmbătrânirea.

Recunoscând că au existat puţine dovezi de susţinere din studiile randomizate care au folosit obiective dure ale bolii, cum ar fi riscul de infarct miocardic, au fost iniţiate două studii randomizate: Studiul de înlocuire a inimii şi estrogenului/progestinului (HERS) şi Iniţiativa pentru sănătatea femeilor (WHI). Studiul HERS [6] a inclus 2.763 de femei cu CHD cunoscută. S-a constatat că, spre deosebire de credinţele acceptate, TSH combinată *a crescut* riscul femeilor de a face infarct miocardic în primii ani după începerea terapiei .

WHI [7] a fost un studiu randomizat, controlat cu placebo, pe 16608 femei, conceput în 1991 şi 1992 pentru a evalua HRT pentru prevenirea primară a bolilor de inimă şi a altor afecţiuni comune la vârstnici. Durata planificată a procesului a fost de 8,5 ani. O componentă (braţul de studiu) a studiului a fost o investigaţie randomizată, controlată cu placebo, a estrogenului plus progestativ la femeile aflate în postmenopauză care aveau un uter intact. Această componentă a studiului a fost oprită cu 3 ani mai devreme deoarece, până la acel moment, rezultatele au arătat riscuri crescute de atac de cord, accident vascular cerebral, cancer de sân şi cheaguri de sânge (Fig. 19.8). Deşi studiul a arătat o incidenţă redusă a osteoporozei, fracturilor osoase şi a cancerului colorectal, în general pericolele TSH au depăşit beneficiile.

Doar aproximativ 2,5% dintre femeile înscrise au avut evenimente adverse. Pe baza rezultatelor studiului, s-a estimat că, anual, pentru fiecare 10.000 de femei care iau



Nu. în pericol

Hormoni	1.380	1.303	1.247	1.196	1.133	1.043	984	354
Placebo	1.383	1.334	1.269	1.209	1.122	1.039	976	336

Fig. 19.7 Estimări Kaplan-Meier ale incidenței cumulate a evenimentelor de boală coronariană (deces și infarcturi miocardice nefatale). (De la Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, pentru Grupul de Cercetare HERS. Rezultatele bolilor cardiovasculare pe parcursul a 6,8 ani de terapie hormonală: urmărirea studiului de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului [HERS II]. *JAMA.* 2002;288:49-57.)

estrogen plus progestativ, ne-am aştepta ca încă 7 femei să aibă un atac de cord (37 de femei care iau estrogen plus progestativ ar avea un atac de cord, comparativ cu 30 de

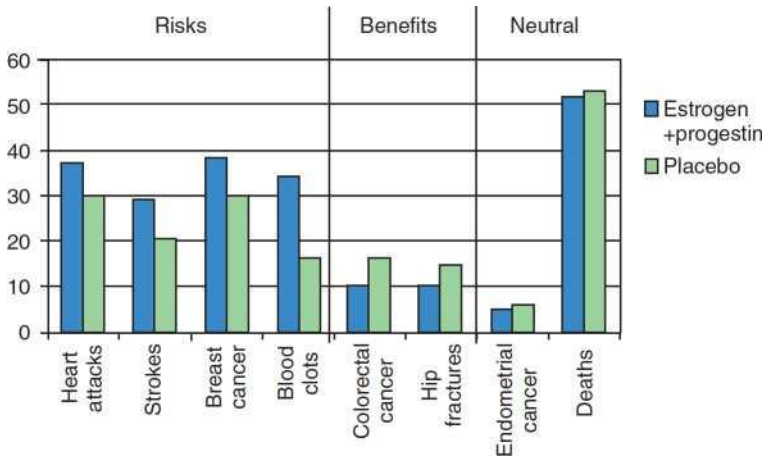


Fig. 19.8 Disease rates for women assigned to estrogen plus progestin or to placebo in the Women's Health Initiative (WHI) study. (WHI online. http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm. Accessed June 14, 2013.)

femei care iau placebo), încă 8 femei să aibă un accident vascular cerebral, alte 8 femei să aibă cancer de sân şi încă 18 femei să aibă cheaguri de sânge. În acelaşi timp, ne-am aştepta la 6 mai puţine cazuri de cancer colorectal şi la 5 mai puţine fracturi de şold.

Multe femei care au luat HRT au fost şocate de rezultatele WHI. Descoperirile au indicat cu tărie că, la femeile care iau estrogen plus progesteron pentru protecţie împotriva bolilor de inimă, riscurile de efecte cardiovasculare au fost de fapt crescute. Aceste femei au rămas nesigure dacă să continue cu HRT sau dacă să caute alternative. Mulţi credeau, de asemenea, că au fost induşi în eroare de comunitatea medicală, deoarece, timp de mulţi ani, medicii lor au fost liniştiţi cu privire la eficacitatea şi siguranţa TSH, *în ciuda absenţei unor date clare* din studiile randomizate controlate cu placebo. Complicarea procesului de luare a deciziilor pentru femeile în momentul menopauzei este că WHI nu a abordat întrebarea cu care se confruntă multe femei care iau adesea TSH combinat pentru perioade scurte pentru a preveni şi a ameliora simptomele postmenopauzei, cum ar fi bufeurile.

O întrebare metodologică majoră este de ce a existat o astfel de discrepanţă între rezultatele studiului randomizat WHI controlat cu placebo privind riscul de boală cardiacă şi rezultatele unui număr mare de studii observaţionale nerandomizate care susţineau anterior un beneficiu protector al TSH combinată. Această problemă este de mare importanţă deoarece, în multe domenii ale medicinei şi sănătăţii publice, depindem de rezultatele studiilor observaţionale nerandomizate, deoarece costurile studiilor randomizate pot fi prohibitive , iar studiile randomizate pot să nu fie fezabile din alte motive.

Au fost oferite mai multe explicaţii. [8-10] În studiile observaţionale, femeile cărora li sa prescris TSH au fost adesea femei mai sănătoase, care aveau un profil de risc cardiovascular mai bun. Femeile care folosesc TSH sunt adesea mai educate, mai slabe, mai active fizic, mai puţin probabil să fie fumătoare, mai conştiente de sănătate şi au un statut socioeconomic mai înalt decât femeile care nu o folosesc. Adesea, femeile cărora li s-a prescris TSH au fost considerate a fi conforme, iar cei care se conformează au adesea alte modele de comportament mai sănătoase. Astfel, este posibil ca în studiile observaţionale să fi avut loc confuzie în funcţie de stilul de viaţă şi de alţi factori. În plus, atunci când efectele adverse au apărut la începutul studiilor observaţionale şi au condus la întreruperea TSH, este posibil ca aceste evenimente să nu fi fost întotdeauna identificate în măsurătorile periodice în secţiune transversală utilizate. O explicaţie suplimentară legată de riscul cardiovascular este că studiile observaţionale au fost efectuate imediat după menopauză, când efectele benefice ale HRT - cum ar fi efectele sale favorabile asupra lipidelor şi funcţiei endoteliale - sunt cunoscute, în timp ce studiul WHI a inclus femei mult mai în vârstă cu ateroscleroză subiacentă extinsă, printre care există o predominanţă a efectului protrombotic şi proinflamator HRT. [11]

În mod clar, în viitor, va fi esenţial să abordăm aceste probleme atunci când studiile observaţionale nerandomizate sunt utilizate ca bază pentru elaborarea şi diseminarea ghidurilor clinice şi stabilirea de noi politici de sănătate publică.

Evaluare a riscurilor

O utilizare majoră a epidemiologiei în relaţie cu politicile publice este pentru evaluarea riscurilor. Evaluarea riscurilor a fost definită ca caracterizarea potenţialelor efecte adverse asupra sănătăţii ale expunerii umane la pericolele de mediu. Evaluarea riscurilor este astfel văzută ca parte a unui proces general care curge de la cercetare la evaluarea riscului şi apoi la managementul riscului, aşa cum se arată în Fig. 19.9 . Samet şi colegii [12] a revizuit relaţia dintre epidemiologie şi evaluarea riscurilor şi a descris managementul riscului ca implicând evaluarea acţiunilor alternative de reglementare şi selectarea strategiei care urmează să fie aplicată. Managementul riscului este urmat de comunicarea riscului, care este comunicarea constatărilor evaluării riscurilor către cei care trebuie să cunoască constatările pentru a participa la elaborarea politicilor şi pentru a lua măsuri adecvate de gestionare a riscurilor, inclusiv comunicări către publicul larg.

Consiliul Naţional de Cercetare (1983) a enumerat patru paşi în procesul de evaluare a riscurilor [13] :

1. *Identificarea pericolelor:* determinarea dacă o anumită substanţă chimică este legată cauzal de anumite - efecte asupra sănătăţii
2. *Evaluarea doză-răspuns:* Determinarea relaţiei dintre magnitudinea expunerii

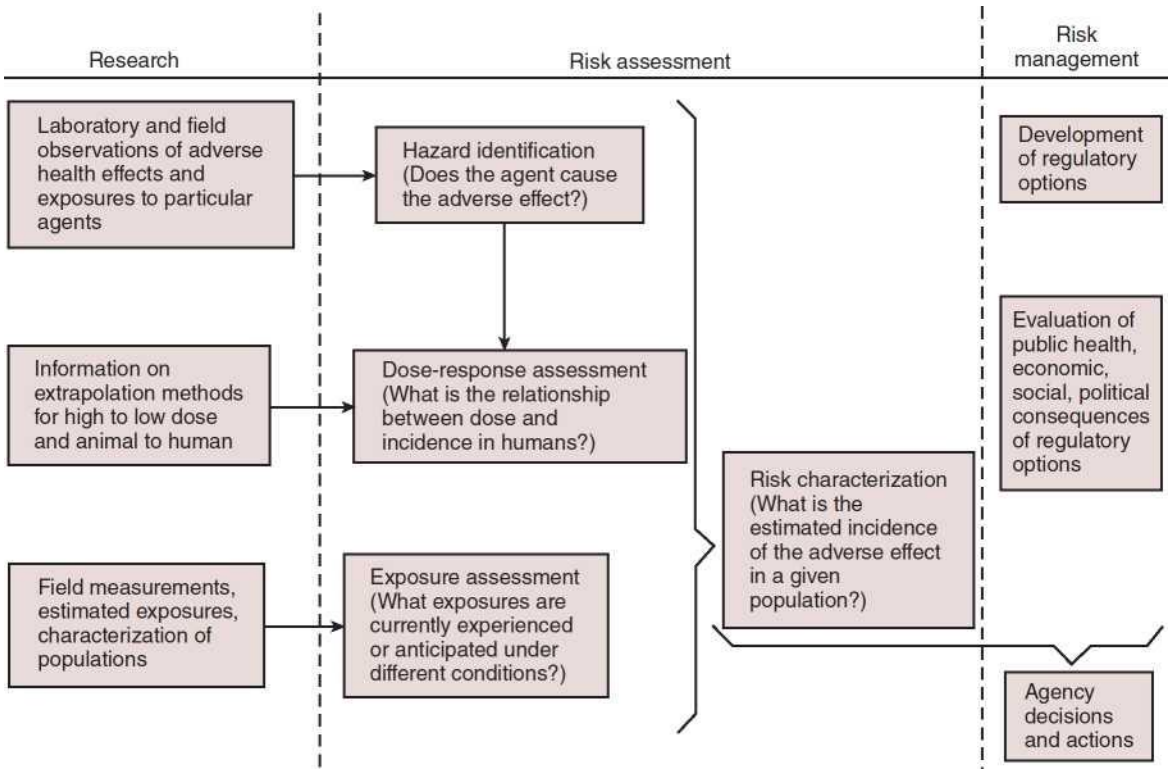

Research
Risk assessment
Risk management
Laboratory and field observations of adverse health effects and exposures to particular agents
Hazard identification (Does the agent cause the adverse effect?)
Development of regulatory options
Information on extrapolation methods for high to low dose and animal to human
Dose-response assessment (What is the relationship between dose and incidence in humans?)
Evaluation of public health, economic, social, political consequences of regulatory options
Risk characterization (What is the estimated incidence of the adverse effect in a given population?)
Field measurements, estimated exposures, characterization of populations
Exposure assessment (What exposures are currently experienced or anticipated under different conditions?)
Agency decisions and actions

Fig. 19.9 Relationships among the four steps of risk assessment and between risk assessment and risk management. (Modified from Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health, Commission on Life Sciences, National Research Council. *Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process*. Washington, DC: National Academy Press; 1983:21.)

şi probabilitatea de apariţie a efectelor asupra sănătăţii în cauză

3. *Evaluarea expunerii:* Determinarea gradului de expunere umană înainte sau după aplicarea controalelor de reglementare
4. *Caracterizarea riscului:* Descrierea naturii – şi adesea amploarea – riscului uman, inclusiv incertitudinea asociată

În mod clar, datele epidemiologice sunt esenţiale în fiecare dintre aceşti paşi, deşi epidemiologia nu este singura disciplină ştiinţifică relevantă în procesul de evaluare a riscurilor. În special, toxicologia joacă, de asemenea, un rol major, iar o provocare importantă rămâne reconcilierea datelor epidemiologice şi toxicologice atunci când constatările din disciplinele respective nu sunt de acord.

O serie de probleme metodologice importante afectează utilizarea epidemiologiei în evaluarea riscurilor. Deoarece studiile epidemiologice pot aborda relaţia între expunerea mediului şi riscul unei boli, evaluarea riguroasă a fiecărei variabile este critică. Poate cea mai importantă problemă este evaluarea expunerilor.

CASETA 19.1 SURSE DE DATE DE EXPUNERE

1. Interviuri
   a. Subiect
   b. Surogat
2. Înregistrări de angajare sau alte înregistrări
3. Dosarele medicului
4. Dosarele spitalului
5. Înregistrările registrului bolilor (de exemplu, registrele cancerului)
6. Certificate de deces

EVALUAREA EXPUNERII

Datele privind expunerea provin în general din mai multe tipuri de surse (Caseta 19.1). Fiecare tip de sursă are

avantaje şi dezavantaje; acestea din urmă includ lipsa de exhaustivitate şi părtiniri în raportare. Deseori, anchetatorii folosesc mai multe surse de informaţii cu privire la expunere, dar adesea apare o problemă atunci când surse diferite oferă informaţii contradictorii.

O altă problemă în evaluarea expunerii este că factorii de macromediu afectează în general mulţi indivizi simultan, astfel încât expunerile individuale pot fi dificil de măsurat. Ca urmare, sunt adesea alese abordări ecologice, în care sunt utilizate mai degrabă măsurători agregate decât individuale (descrise în Capitolul 7), iar agregarea este adesea efectuată pe suprafeţe şi populaţii mari. Prin urmare, caracteristicile comunităţii sunt atribuite indivizilor care locuiesc în acea comunitate, dar validitatea caracterizării unei expuneri individuale prin acest proces este adesea pusă sub semnul întrebării (amintim „eşecul ecologic"). În plus, istoricul expunerii personale poate fi destul de dificil de obţinut fie retroactiv, fie prospectiv şi poate fi supus unei erori considerabile de măsurare. În plus, perioada lungă de latentă sau de inducţie dintre expunere şi dezvoltarea bolii face necesară stabilirea expunerilor din trecut, ceea ce este deosebit de dificil. Uneori este posibil să se evalueze expunerea factorilor de macromediu la nivel individual, aşa cum sa făcut într-un studiu auxiliar în cadrul Studiului Multi-Etnic al Aterosclerozei (MESA Air). În acest studiu, nivelurile de poluare a aerului în gospodărie au fost estimate luând în considerare distanţa de la o şosea majoră [14] şi prin utilizarea unui dispozitiv special pentru monitorizarea la domiciliu a nivelului de poluare a aerului. [15]

Un set paralel de probleme este văzut atunci când încercăm să caracterizăm expunerile profesionale ale unui lucrător individual şi să legăm o expunere la locul de muncă de un rezultat negativ asupra sănătăţii. În primul rând, deoarece este probabil ca un lucrător să fie expus la mulţi agenţi diferiţi într-un cadru industrial, este adesea dificil de izolat riscul independent care poate fi atribuit unei singure expuneri specifice. În al doilea rând, deoarece există adesea o perioadă lungă de latentă între expunere şi dezvoltarea ulterioară a bolii, studiile privind relaţia expunere-boală pot fi dificile; de exemplu, cu excepţia cazului în care se poate face un studiu prospectiv concomitent (a se vedea capitolul 8), reamintirea poate fi slabă şi înregistrările expunerii pot fi pierdute. În al treilea rând, riscurile crescute de îmbolnăvire pot apărea în rândul celor care locuiesc în apropierea unei fabrici industriale, astfel încât poate fi dificil să se stabilească cât de mult din riscul unui lucrător rezultă din locuinţa în apropierea fabricii şi cât se datorează unei expuneri profesionale în cadrul de lucru în sine.

Poate cea mai fundamentală problemă în măsurarea expunerilor în studiile epidemiologice este că sursele şi măsurile sunt adesea indirecte. De exemplu, în ultimii ani a apărut un interes considerabil cu privire la posibilele efecte asupra sănătăţii ale câmpurilor electromagnetice (EMF). Acest interes a urmat articolului lui Wertheimer şi Leeper din 1979, [16] care a raportat niveluri crescute de leucemie la copiii care trăiesc în apropierea liniilor de transport de înaltă tensiune. Ulterior, au fost ridicate multe întrebări metodologice, iar întrebarea dacă astfel de domenii sunt asociate cu efecte adverse asupra sănătăţii rămâne nerezolvată. De exemplu, concluziile au fost discrepante într-o actualizare a două meta-analize şi o meta-analiză mai recentă făcută de acelaşi prim autor! [17,18]

În studierea CEM, sunt utilizate mai multe abordări pentru măsurarea expunerii, inclusiv configuraţia cablajului în casă, măsurători la faţa locului sau pe 24 de ore ale câmpurilor sau auto-rapoarte ale utilizării aparatelor electrice. Cu toate acestea, rezultatele diferitelor studii privind riscul de îmbolnăvire diferă în funcţie de tipul de măsurare a expunerii utilizat. De fapt, măsurătorile reale ale câmpului magnetic, chiar şi măsurătorile pe 24 de ore, generează asocieri mai slabe cu leucemia infantilă decât cele pentru codurile de configurare a firelor. [19] Această observaţie ridică o întrebare cu privire la orice posibilă legătură cauzală între expunerea la câmpuri magnetice şi apariţia bolii.

Chiar şi cea mai bună măsură indirectă a expunerii lasă adesea întrebări critice fără răspuns. În primul rând, expunerea nu este în general dihotomică; Prin urmare, sunt necesare date privind *doza* de expunere pentru a explora o posibilă relaţie doză-răspuns. În al doilea rând, este important să ştim dacă expunerea a fost continuă sau periodică. De exemplu, în patogeneza cancerului, o expunere periodică cu perioade de expunere alternativă şi perioade de non-expunere poate permite repararea ADN-ului în timpul perioadelor de neexpunere. În cazul unei expuneri continue, nu poate avea loc o astfel de reparaţie. În cele din urmă, informaţiile despre latenţă sunt critice: cât de lungă este perioada de latentă şi care este intervalul acesteia? Aceste cunoştinţe sunt esenţiale pentru a concentra eforturile pe stabilirea expunerii într-o anumită

perioadă de timp în care ar fi putut avea loc o expunere cauzală.

Din cauza acestor probleme în măsurarea expunerii folosind abordări indirecte, mult interes s-a concentrat pe utilizarea markerilor biologici ai expunerilor. (Utilizarea unor astfel de biomarkeri a fost adesea numită *epidemiologie moleculară.)* [20] Avantajul utilizării biomarkerilor este că aceştia depăşesc unele probleme de reamintire limitată sau lipsă de conştientizare a unei expuneri. În plus, biomarkerii pot depăşi erorile rezultate din variaţia absorbţiei sau metabolismului individual, concentrându-se pe o etapă ulterioară a lanţului cauzal.

Biomarkerii pot fi markeri ai expunerii, markeri ai modificărilor biologice rezultate din expuneri sau markeri ai riscului sau susceptibilităţii. Fig. 19.10 reprezintă schematic diferitele tipuri de expuneri pe care putem alege să le măsurăm.

De asemenea, am putea dori să măsuram nivelurile ambientale ale substanţelor posibil toxice într-un mediu general, nivelurile la care este expus un anumit individ, cantitatea de substanţă absorbită sau cantitatea de substanţă sau metabolit al substanţei absorbite care ajunge la ţesutul ţintă. Biomarkerii ne apropie de capacitatea de a măsura o expunere la o anumită etapă a procesului prin care o expunere este legată de boala umană. De exemplu, putem măsura nu numai nivelurile de mediu ale unei substanţe, ci şi aducţii ADN care reflectă efectul substanţei asupra proceselor biologice din organism după absorbţie.

Cu toate acestea, în ciuda acestor avantaje, biomarkerii ne oferă în general un răspuns dihotomic - o persoană a fost fie expusă, fie nu. Biomarkerii, în general, nu aruncă lumină asupra mai multor întrebări importante, cum ar fi următoarele:

- Care a fost doza totală de expunere?
- Care a fost durata expunerii?
- Cu cât timp în urmă a avut loc expunerea?
- Expunerea a fost continuă sau periodică?

Un exemplu al unora dintre aceste deficienţe este cotinina salivară, care este un biomarker al absorbţiei nicotinei la fumători. Deoarece este un marker doar pentru fumatul recent, nu oferă informaţii despre durata expunerii sau dacă obiceiul a fost continuu sau periodic.

Fig. 19.10 Ce expuneri încercăm să măsurăm?

Răspunsurile la aceste întrebări sunt cruciale în interpretarea corectă a importanţei biologice potenţiale a unei expuneri date. De exemplu, în evaluarea plauzibilităţii biologice a unei inferenţe cauzale care se face din observaţiile privind expunerea şi rezultatul, avem nevoie de date relevante care ne vor permite să stabilim dacă intervalul observat între expunere şi dezvoltarea bolii este (biologic) în concordanţă cu ceea ce ştim din alte studii despre perioada de incubaţie a bolii.

În plus faţă de aceste preocupări, o potenţială limitare a utilizării biomarkerilor de expunere este aceea că, într-un studiu tradiţional caz-control, colectarea unei probe biologice şi măsurarea unui biomarker se fac numai după debutul bolii. Astfel, este imposibil de aflat dacă expunerea a fost prezentă înainte de debutul bolii de interes. Acest neajuns, totuşi, nu este prezent în studiile caz-control dintr-o cohortă în care probele biologice, cum ar fi serul sau urina, sunt congelate şi stocate la momentul iniţial - adică înainte ca cazurile incidente să se dezvolte în timpul urmăririi cohortei.

Trebuie subliniat că utilizarea biomarkerilor nu este nouă în epidemiologie. În Eclesiastul este scris: „Nu este nimic nou sub soare”. [21] Chiar înainte de revoluţia în biologia moleculară, tehnicile de laborator erau esenţiale în multe studii epidemiologice; acestea au inclus izolate şi culturi bacteriene, tiparea fagilor a organismelor, izolarea virală, studii serologice şi analize ale fracţiilor de lipoproteine ale colesterolului. Odată cu progresele extraordinare făcute în biologia moleculară, a devenit disponibilă o nouă varietate de biomarkeri care sunt relevanţi pentru domenii precum carcinogeneza. Aceşti biomarkeri nu numai că identifică indivizii expuşi, ci şi aruncă o lumină nouă asupra procesului patogenetic al bolii în cauză.

Meta-analiză

Mai multe întrebări ştiinţifice apar atunci când datele epidemiologice sunt utilizate pentru formularea politicilor publice:

1. Pot metodele epidemiologice să detecteze creşteri

mici ale riscului care sunt semnificative din punct de vedere clinic?
2. Cum putem reconcilia inconsecvenţele dintre datele animale şi umane?
3. Cum putem folosi date epidemiologice incomplete sau echivoce?
4. Cum pot fi interpretate rezultatele când rezultatele studiilor epidemiologice nu sunt de acord?

Multe dintre riscurile cu care avem de-a face pot fi destul de mici, dar pot avea potenţial o mare importanţă pentru sănătatea publică din cauza numărului mare de persoane expuse, cu un potenţial rezultat de efecte adverse asupra sănătăţii la multe persoane (amintim ipoteza propusă de Rose [3]). Cu toate acestea, o creştere mică observată a riscului relativ peste 1,0 poate rezulta cu uşurinţă din părtinire sau din alte limitări metodologice şi, prin urmare, astfel de rezultate trebuie interpretate cu mare prudenţă, cu excepţia cazului în care rezultatele au fost replicate şi s-au obţinut alte dovezi de susţinere.

Având în vedere că rezultatele diferitelor studii epidemiologice pot să nu fie consistente şi că uneori pot fi în conflict dramatic, s-au făcut încercări de sistematizare a procesului de revizuire a literaturii epidemiologice pe o anumită temă. Un proces, revizuirea sistematică, utilizează o metodologie standardizată pentru a selecta şi a evalua articolele revizuite de colegi pentru a sintetiza literatura de specialitate cu privire la un anumit subiect de sănătate. [22] Evaluările sistematice pot fi însoţite de un proces numit meta-analiză, care a fost definită ca „analiza statistică a unei colecţii mari de rezultate de analiză din studii individuale în scopul integrării constatărilor”. [23] Metaanaliza permite agregarea rezultatelor unui set de studii incluse într-o revizuire sistematică, cu o ponderare adecvată a fiecărui studiu pentru numărul de subiecţi eşantionaţi şi pentru alte caracteristici. Poate ajuta să oferim o perspectivă de ansamblu asupra unei probleme atunci când rezultatele studiilor nu sunt de acord.

Cu toate acestea, o serie de probleme şi întrebări sunt asociate cu meta-analiză. În primul rând, ar trebui analiza să includă toate studiile disponibile sau numai studiile publicate? În al doilea rând, atunci când riscurile relative sau cotele de şanse din diferite studii diferă (adică, rezultatele nu sunt omogene), rezultatele meta-analizei pot masca diferenţe importante între studiile individuale. Prin urmare, este esenţial ca o revizuire sistematică care să rezulte într-o meta-analiză să includă numai studii care îndeplinesc criterii de design şi calitate bine stabilite. În al treilea rând, rezultatele meta-analizelor în sine nu pot fi întotdeauna reproductibile de către alţi analişti. În cele din urmă, o revizuire sistematică cu sau fără meta-analiză este supusă problemei părtinirii publicării (discută mai târziu în acest capitol). Fig. 19.11 prezintă o „parcelă” ipotetică şi definirea componentelor sale. Forest plot este tipul de prezentare care este frecvent utilizat pentru a arăta rezultatele studiilor individuale, precum şi rezultatele meta-analizei. Fig. 19.12 prezintă o diagramă forestieră privind relaţia dintre statutul socioeconomic şi depresia. Reţineţi că din cele 51 de studii incluse în această meta-analiză, 5 sugerează o asociere negativă. Astfel, rezultatele acestei meta-analize nu sunt complet omogene.

Meta-analiza a fost aplicată iniţial de obicei la studiile randomizate, dar această tehnică este utilizată din ce în ce mai mult pentru a agrega studii observaţionale nerandomizate, inclusiv studii caz-control şi studii de cohortă. În aceste cazuri, studiile nu au neapărat un design comun de cercetare. Prin urmare, apare întrebarea cât de similare trebuie să fie astfel de studii pentru a fi incluse în mod legitim într-o meta-analiză. În plus, controlul adecvat al părtinirilor (cum ar fi părtinirea de selecţie şi de clasificare greşită) este esenţial, dar adesea se dovedeşte a fi o provocare formidabilă în meta- analize. Având în vedere considerentele discutate recent, meta-analiza rămâne un subiect de controversă considerabilă.

O ultimă problemă a meta-analizei este că, în faţa tuturor dificultăţilor discutate, punerea unei amprente cantitative asupra estimării unui singur risc relativ sau odds ratio din toate studiile poate duce la un fals sentiment de certitudine cu privire la magnitudinea riscului. Oamenii tind adesea să aibă o credinţă exagerată în validitatea constatărilor atunci când li se ataşează un număr; ca urmare, multe dintre dificultăţile care apar în meta-analiză pot fi uneori ignorate.

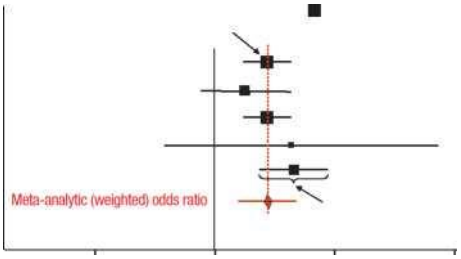
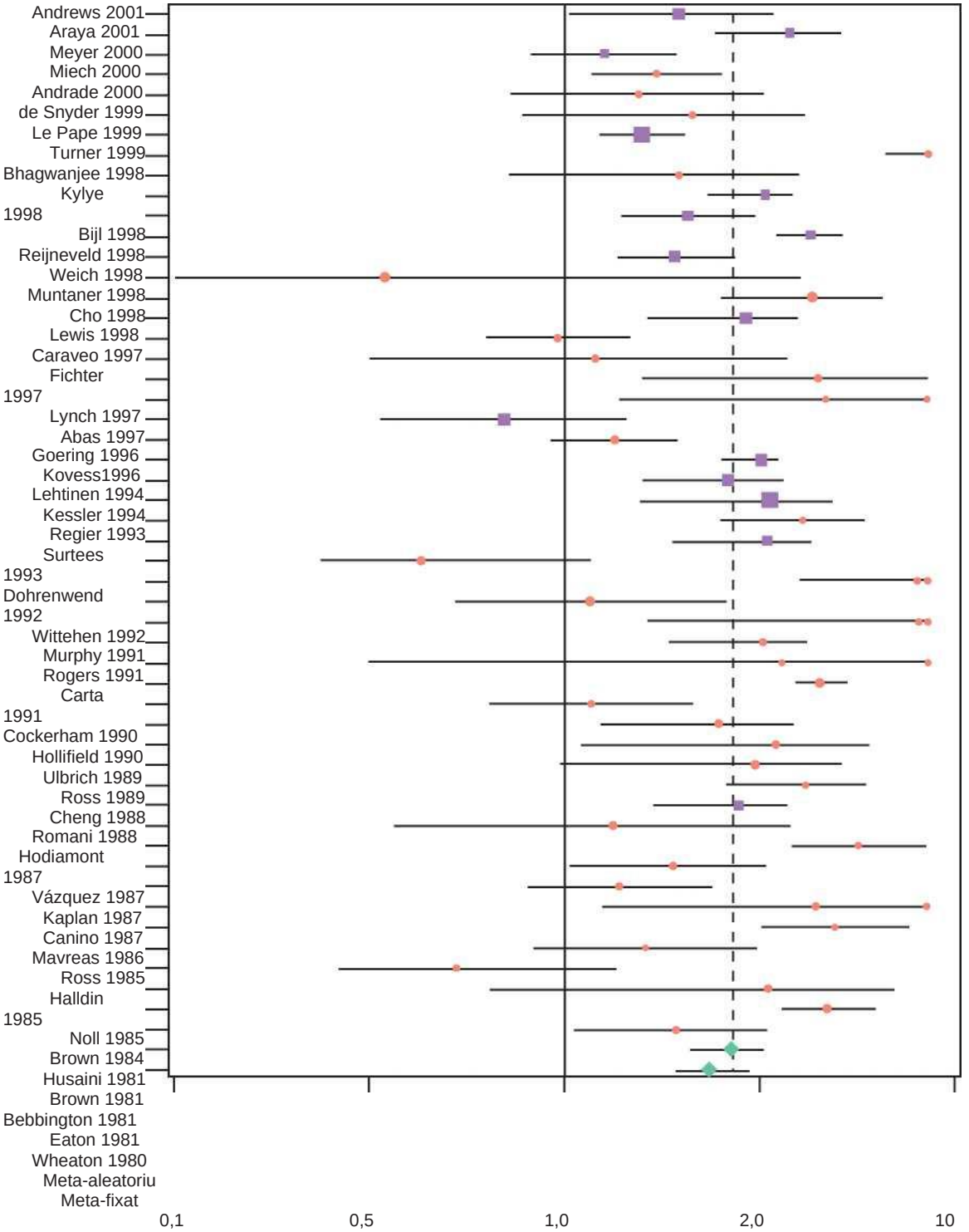


Fig. 19.11 Pădure ipotetică, cu componente, etichetate, care arată tipul de prezentare schematică folosită frecvent pentru a prezenta rezultatele studiilor individuale *(AE)* precum și rezultatele unei meta-analize.


Andrews 2001
Araya 2001
Meyer 2000
Miech 2000
Andrade 2000
de Snyder 1999
Le Pape 1999
Turner 1999
Bhagwanjee 1998
Kylye
1998
Bijl 1998
Reijneveld 1998
Weich 1998
Muntaner 1998
Cho 1998
Lewis 1998
Caraveo 1997
Fichter
1997
Lynch 1997
Abas 1997
Goering 1996
Kovess1996
Lehtinen 1994
Kessler 1994
Regier 1993
Surtees
1993
Dohrenwend
1992
Wittehen 1992
Murphy 1991
Rogers 1991
Carta
1991
Cockerham 1990
Hollifield 1990
Ulbrich 1989
Ross 1989
Cheng 1988
Romani 1988
Hodiamont
1987
Vázquez 1987
Kaplan 1987
Canino 1987
Mavreas 1986
Ross 1985
Halldin
1985
Noll 1985
Brown 1984
Husaini 1981
Brown 1981
Bebbington 1981
Eaton 1981
Wheaton 1980
Meta-aleatoriu
Meta-fixat
0,1
0,5
1,0
2,0
10

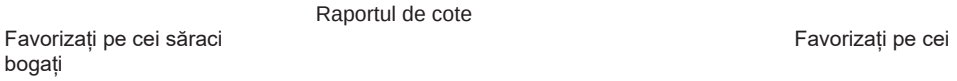


Fig. 19.12 Odds ratios pentru depresia majoră în grupul cu statut socio-economic cel mai scăzut în 51 de studii de prevalență publicate după 1979. *Linii orizontale*, interval de încredere 95%. Pătratele arată estimările originale; diamantele arată rezultate meta-analizate. (Din Lorant V, Deliege D, Eaton W, et al. Socioeconomic inequalities in depression: a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2003;157(2):98—112.)

Prejudiciu de publicare

Capitolul 16 a discutat despre utilizarea studiilor gemene ca mijloc de a distinge contribuţiile factorilor de mediu şi genetici la cauza principală a bolii. În acea discuţie s-a menţionat că gradul de concordanţă şi discordanţă la gemeni este o observaţie importantă pentru a trage concluzii despre rolul factorilor genetici, dar că estimările de concordanţă raportate în literatură pot fi umflate de bias de publicare, care este tendinţa de a fi publicate articole care raportează concordanţă pentru boli rare la perechi de gemeni.

Prejudecăţile de publicare nu se limitează la studiile genetice ale gemenilor; poate apărea în orice domeniu al epidemiologiei. Este un fenomen deosebit de important în publicarea articolelor referitoare la riscurile de mediu şi la rezultatele studiilor clinice. Prejudecăţile de publicare pot apărea deoarece anchetatorii nu prezintă rezultatele studiilor lor atunci când constatările nu susţin asocieri „pozitive" şi riscuri crescute (adică „descoperiri nule"). În plus, revistele pot selecta în mod diferenţiat pentru publicare studiile pe care le consideră a fi de cel mai mare interes pentru cititor şi s-ar putea să nu găsească studii care raportează că nicio asociere nu se încadrează în această categorie. Ca rezultat, o revizuire a literaturii care se limitează la articolele publicate poate identifica de preferinţă studii care raportează un risc crescut. În mod clar, o astfel de revizuire este de natură foarte selectivă şi omite multe studii care au obţinut ceea ce au fost numite rezultate „negative" (adică rezultate care nu arată niciun efect), care este posibil să nu fi ajuns la publicare.

De aceea, părtinirea publicării are un efect clar asupra revizuirii sistematice şi meta-analizei. O abordare a acestei probleme este încercarea de a identifica studii nepublicate şi de a le include în analiză (tragând studii din literatura „gri", adesea din prezentări de conferinţe, raportând adesea rezultate nule, care nu duc la publicare). Cu toate acestea, dificultatea aici constă în faptul că, în general, studiile nepublicate sunt probabil să nu fi trecut de evaluarea colegială a revistei; prin urmare, potrivirea lor pentru includerea într-o meta-analiză poate fi discutabilă. Indiferent dacă discutăm despre un tip tradiţional de revizuire a literaturii sau despre o meta-analiză structurată, trebuie luată în considerare problema potenţialei părtiniri de publicare.

S-a propus ca, pentru a preveni prejudecăţile de publicare în revizuirile sistematice (şi, prin urmare, în metaanalize), ar trebui implementate registre de studii, similare colaborării Cochrane. Există, de asemenea, strategii pentru a evalua prejudecăţile de publicare în meta-analize, inclusiv pâlnia Beggs şi testele de simetrie. Aceste abordări se bazează pe reprezentarea grafică a valorilor studiilor ale măsurătorii de asociere (de exemplu, riscul relativ sau raportul de cote) în raport cu nivelurile lor de precizie (măsurate prin erorile standard, care sunt de obicei o funcţie de mărimea eşantionului). Folosind riscul relativ ca exemplu, pe măsură ce erorile standard cresc, denotând astfel o precizie în scădere, riscurile relative devin mai variabile, dar este de aşteptat ca acestea să urmeze o distribuţie simetrică în jurul riscului relativ mediu între studii. Dacă distribuţia este asimetrică, este probabilă o eroare de publicare.

Epidemiologia în instanţe

După cum am menţionat mai devreme, litigiile au devenit o cale majoră pentru elaborarea politicilor în Statele Unite. Epidemiologia capătă o importanţă din ce în ce mai mare în arena juridică. În special în domeniul delictelor toxice, acesta oferă unul dintre tipurile majore de dovezi ştiinţifice relevante pentru întrebările implicate. Probleme precum efectele dioxinei, implanturile mamare cu silicon, fumatul şi CEM sunt doar câteva exemple.

Cu toate acestea, utilizarea datelor din studii epidemiologice nu este lipsită de probleme. Epidemiologia răspunde la întrebări despre *grupuri,* în timp ce instanţa solicită adesea informaţii despre *indivizi* (în cazul în care este necesar să se lege cauzal expunerea individuală şi starea lor de boală) . În plus, s-a acordat o atenţie considerabilă interpretării de către instanţă a dovezilor de cauzalitate. În timp ce criteriul legal este adesea „mai mult probabil decât nu" – adică faptul că substanţa sau expunerea în cauză este „mai probabil decât nu" să fi cauzat boala unei persoane – epidemiologia se bazează în mare măsură pe liniile directoare ale chirurgului general al SUA pentru inferenţe cauzale. [24] S-a sugerat că un risc atribuibil la cei expuşi mai mare de 50% ar putea constitui o dovadă a „mai mult probabil decât nu". [25]

Până de curând, dovezile din epidemiologie au fost acceptate doar cu reticenţă în instanţe, dar acest lucru s-a schimbat până la un punct în care datele epidemiologice sunt adesea citate ca singura sursă de dovezi relevante în cazurile de delicte toxice. Timp de mulţi ani, principiul călăuzitor pentru utilizarea dovezilor ştiinţifice în

instanţele din Statele Unite a fost testul Frye, care afirmă că pentru ca un studiu să fie admisibil, „trebuie să fie suficient stabilit pentru a fi obţinut acceptarea generală în domeniul căruia îi aparţine”. [26] Deşi termeni precum „acceptarea generală” şi „domeniul căruia îi aparţine” au fost lăsaţi nedefiniţi, a condus la o evaluare a faptului dacă opinia ştiinţifică exprimată de un martor expert a fost acceptată în general de către alţi profesionişti din disciplină.

În 1993, în *Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals,* [27] un caz în care reclamanta a susţinut că o deformare a membrelor la naştere s-a datorat ingerării medicamentului Bendectin în timpul sarcinii, Curtea Supremă a SUA a articulat o schimbare majoră a regulilor de probă. Instanţa a decis că „acceptarea generală” nu este o condiţie necesară pentru admisibilitatea probelor ştiinţifice în instanţă. Mai degrabă, judecătorul de primă instanţă este considerat acum un „păzitor” şi i se încredinţează sarcina de a se asigura că mărturia unui expert se bazează pe un fundament de încredere şi este relevantă pentru „sarcina în cauză”. Astfel, judecătorul „trebuie să facă o evaluare preliminară dacă raţionamentul sau metodologia de bază ale mărturiei sunt valide din punct de vedere ştiinţific şi pot fi aplicate în mod corespunzător la faptele în cauză”. Printre considerentele citate de instanţă se numără dacă teoria sau tehnica în cauză poate fi şi a fost testată şi dacă metodologia a fost supusă evaluării inter pares şi publicării.

Având în vedere noile lor responsabilităţi, judecătorii care prezidează procesele în care epidemiologia este o sursă majoră de dovezi trebuie să aibă cunoştinţe de bază despre conceptele epidemiologice – inclusiv, de exemplu, designul studiului, părtiniri şi confuzie şi inferenţă cauzală – dacă vor fi capabili să se pronunţe într-un mod solid dacă abordarea utilizată de experţi urmează „metoda ştiinţifică” acceptată. Recunoscând această nevoie, Centrul Judiciar Federal a publicat *Manualul de cercetare privind dovezile ştiinţifice* pentru judecători, care include o secţiune despre epidemiologie [28] Deşi este prematur să se cunoască efectul final al hotărârii Daubert, având în vedere creşterea enormă a utilizării epidemiologiei în instanţe, va necesita în mod clar o cunoaştere sporită a epidemiologiei de către multe părţi implicate în proceduri judiciare care utilizează probe derivate din studii epidemiologice.

Sursele și impactul incertitudinii

În 1983, Consiliul Naţional de Cercetare din Statele Unite a scris:

Dificultatea analitică dominantă [în efectuarea evaluărilor riscurilor pentru luarea deciziilor de politică] este incertitudinea generalizată... datele pot fi incomplete şi există adesea o mare incertitudine în estimările tipurilor, probabilităţii şi amplorii efectelor asupra sănătăţii asociate cu un agent chimic, ale efectelor economice ale unei acţiuni de reglementare propuse şi ale amplorii expunerilor umane actuale şi posibile viitoare. [29]

Această înţelegere rămâne la fel de relevantă astăzi ca atunci când a fost scrisă iniţial. Incertitudinea este o realitate pe care trebuie să o acceptăm şi care trebuie abordată. Incertitudinea este o parte integrantă a ştiinţei. Ceea ce credem astăzi a fi „adevăr” se dovedeşte adesea a fi trecător. Mâine poate apărea un studiu care contrazice sau invalidează cele mai bune informaţii ştiinţifice disponibile astăzi.

Incertitudinea este relevantă nu numai pentru evaluările riscurilor, ci şi pentru problemele de tratament, pentru problemele de prevenire cum ar fi screening-ul şi pentru problemele economice ale sănătăţii. În mod clar, este o preocupare relevantă în cadrul legal discutat mai devreme (Fig. 19.13).

Unele dintre posibilele surse de incertitudine sunt enumerate în Caseta 19.2 . După cum se vede acolo, sursele de incertitudine pot fi în proiectarea studiului sau în realizarea şi implementarea studiului, sau pot rezulta din prezentarea şi interpretarea rezultatelor studiului. Multe dintre aceste surse sunt abordate în capitolele anterioare.

O problemă enumerată în Caseta 19.2 este dacă, într-un studiu al eficacităţii unei măsuri preventive, rezultatele sunt descrise ca o reducere a riscului relativ sau o reducere a riscului absolut. Adesea, reducerea *procentuală* a mortalităţii este selectată deoarece oferă o viziune mai optimistă asupra

"Your Honor, we, the jury, find this one too close to call."

Fig. 19.13 Abordarea incertitudinii a unui juriu. (Arnie Levin/The New Yorker Collection/The Cartoon Bank.)

CASETA 19.2 EXEMPLE DE SURSE POSIBILE DE INCERTITUDINE ÎN EPIDEMIOLOGIE

1. Incertitudinea rezultată din proiectarea studiului
   a. Este posibil ca studiul să nu fi fost conceput pentru a oferi un răspuns relevant la întrebarea de interes
   b. Prejudecăți care nu au fost recunoscute sau nu au fost abordate în mod adecvat
      (1) Prejudecăți de selecție
      (2) Prejudecățile informaționale
   c. Erori de măsurare, care pot duce la clasificare greșită
   d. Mărimea eșantionului inadecvată
   e. Alegerea necorespunzătoare a metodelor analitice
   f. Eșecul de a lua în considerare potențialii factori de confuzie
   g. Utilizarea măsurilor surogat care ar putea să nu măsoare corect rezultatele care sunt variabilele dependente majore de interes
   h. Probleme de valabilitate externă (generalizabilitate la populația de interes): concluziile privind potențialele intervenții pot să nu fie generalizabile la populația țintă
2. Incertitudine rezultată din deficiențe în realizarea și implementarea studiului
   a. Observațiile pot fi părtinitoare dacă observatorii nu au fost orbiți
   b. Calitatea slabă a metodelor de laborator sau de sondaj
   c. Proporție mare de neparticipanți și/sau nonrespondenți
   d. Neidentificarea motivelor pentru non-răspuns și a caracteristicilor nonrespondenților
3. Incertitudinea rezultată din prezentarea și interpretarea rezultatelor studiului
   a. Cum au fost exprimate rezultatele?
   b. Dacă studiul a evaluat riscul și posibila etiologie, factorii implicați au fost descriși ca factori de risc sau factori cauzali?
   c. Dacă studiul a evaluat eficacitatea unei măsuri preventive propuse, beneficiul măsurii a fost exprimat ca reducerea riscului relativ sau reducerea riscului absolut? De ce a fost ales să fie exprimat așa cum a fost și cum a fost interpretată constatarea?

eficacitatea unei măsuri preventive. Dacă, totuși, se utilizează reducerea absolută a riscului, cum ar fi numărul *de* indivizi la 1.000 ale căror vieți ar fi salvate, rezultatul pare mai puțin impresionant (amintim riscurile de boală asociate cu HRT prezentate mai devreme în acest capitol). Dacă rata evenimentelor adverse, cum ar fi mortalitatea din cauza bolii care este observată fără screening, este scăzută, o reducere procentuală va părea întotdeauna mai impresionantă decât o reducere absolută a riscului, deoarece numărul *de* evenimente care ar putea fi prevenite este mic chiar dacă reducerea *procentuală* este mai mare. Dacă, de exemplu, mortalitatea la cei testați este de 2 la 100.000, iar la cei nedepistați este de 1 la 100.000, reducerea rezultată în urma screening-ului este de 50%, dar diferența absolută este de doar 1 la 100.000.

O măsură mai relevantă a eficacității (și eficienței) unei măsuri preventive sau curative este numărul necesar pentru a fi supus intervenției pentru a preveni un caz sau un deces din cauza bolii. Această măsură se bazează pe diferența absolută. De exemplu, dacă diferența dintre o nouă strategie preventivă și strategia actuală (standard de îngrijire) este de 20%, numărul necesar pentru intervenție pentru a preveni apariția unui caz incident este ([100 **X** 1] *• 20) **=** 5. Totuși, dacă diferența este de numai 2%, aceasta numărul devine ([100 **X** 1] 5) **=** 20. Rețineți că eficacitatea este aceeași dacă ratele mortalității sunt, de exemplu, 60% și 40% sau 6% și 4% în două studii care evaluează diferite intervenții noi pentru a preveni aceeași boală: ([60% **—** 40%] 60%) **=** 33,3% în primul studiu și ([6% **—** 4%] 6%) **=** 33,3% în al doilea. studiu. Este, totuși, clar că primul studiu tratează o problemă de sănătate publică mai importantă pentru care prevenirea ar fi mai eficientă, întrucât un caz poate fi prevenit prin supunerea mai puține persoane la noua abordare.

O altă problemă care contribuie la incertitudinea în elaborarea politicilor care nu este în general legată de studii epidemiologice specifice este modul în care ne ocupăm de *dovezile anecdotice,* cum ar fi cele furnizate de o persoană care afirmă că a fost testată pentru cancer de sân cu 10 ani mai devreme, a primit tratament timpuriu și este în viață și aparent bine la 10 ani după screening. Există adesea tendința de a accepta astfel de dovezi ca susținând eficacitatea screening-ului în reducerea mortalității cauzate de boală. Cu toate acestea, dovezile anecdotice au două probleme majore. În primul rând, nu ia în considerare tumorile cu creștere lentă care ar fi putut fi detectate prin screening, dar ar fi putut să nu fi afectat supraviețuirea chiar dacă pacientul nu ar fi fost testat. În al doilea rând, nu

ține cont de tumorile cu creștere foarte rapidă pe care screening- ul le-ar fi omis, astfel încât persoana să nu fi primit tratament timpuriu. Adică, pentru cei care oferă dovezi anecdotice de supraviețuire după screening, nu există un grup de comparație de indivizi care au fost testați, dar *nu au* supraviețuit. După cum a spus un înțelept necunoscut, „pluralul *anecdotei* nu este „date". Cu toate acestea, în ciuda acestor limitări majore, dovezile anecdotice date de pacienții care au supraviețuit unor boli grave pot avea un impact emoțional puternic, care poate influența semnificativ factorii de decizie politică.

În cele din urmă, impactul incertitudinii științifice asupra formulării politicii publice va depinde de modul în care părțile interesate majore consideră incertitudinea. Printre diferitele grupuri de părți interesate se numără oamenii de știință (inclusiv epidemiologii), factorii de decizie, politicienii și publicul (sau populațiile țintă). Fiecare dintre aceste grupuri poate avea un nivel diferit de sofisticare, un nivel și un tip diferit de interes propriu și poate vedea datele în mod diferit și poate fi influențat în grade diferite de colegi, prieteni și diferite grupuri din societate. În plus, indivizii au personalități diferite, cu niveluri diferite de toleranță la risc și moduri diferite de a face față incertitudinii. Un mediator important este setul de valori pe care fiecare individ le are în legătură cu aspecte precum valoarea unei vieți umane și principiile care ar trebui să ghideze alocarea resurselor limitate într-o societate. Rezultatul este o interacțiune complexă de incertitudine, rezultată din caracteristicile unui studiu, care interacționează cu o rețea de relații referitoare la elementele descrise. O schemă a unora dintre interrelațiile care influențează efectul incertitudinii asupra politicii publice este prezentată în Fig. 19.14 . Acești factori reprezintă în mod clar preocupări majore în formularea unei politici adecvate de sănătate publică și clinică. Este important ca acestea să fie luate în considerare pentru ca un plan de acțiune să fie dezvoltat și implementat cu succes pentru a aborda problemele de sănătate ale populației.

Probleme de politică referitoare la risc: care ar trebui să fie obiectivele?

Politica publică este în general recunoscută a fi dezvoltată în mare măsură prin procesele de legislație și reglementare. După cum sa discutat mai devreme, în Statele Unite, litigiile au devenit, de asemenea, un instrument important pentru dezvoltarea și implementarea politicilor publice. Ideal,

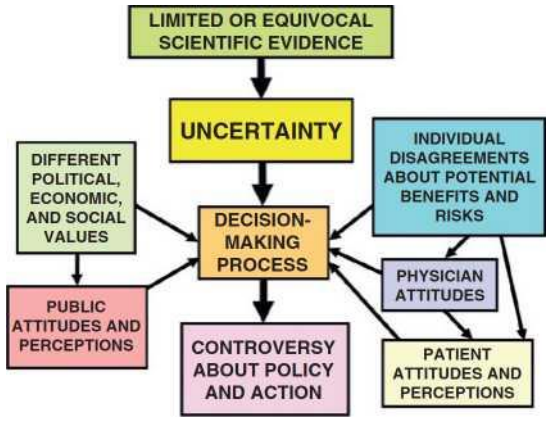

LIMITED OR EQUIVOCAL SCIENTIFIC EVIDENCE
UNCERTAINTY
DIFFERENT POLITICAL, ECONOMIC, AND SOCIAL VALUES
INDIVIDUAL DISAGREEMENTS ABOUT POTENTIAL BENEFITS AND RISKS
DECISION-MAKING PROCESS
PHYSICIAN ATTITUDES
PUBLIC ATTITUDES AND PERCEPTIONS
CONTROVERSY ABOUT POLICY AND ACTION
PATIENT ATTITUDES AND PERCEPTIONS

Fig. 19.14 Prezentarea schematică a unora dintre factorii implicați în impactul incertitudinii asupra procesului decizional pentru politica de sănătate.

fiecare dintre aceste procese ar trebui să reflecte valorile și aspirațiile societății.

Anumite probleme majore ale societății trebuie luate în considerare în luarea deciziilor cu privire la risc. Printre întrebările care trebuie confruntate se numără următoarele:

1. Ce procent din populație ar trebui să fie protejat de politică?
2. Ce nivel de risc este dispusă să tolereze societatea?
3. Pentru ce nivel de control al riscului este dispusă societatea să plătească?
4. Cine ar trebui să ia decizii cu privire la risc?

La prima vedere, ar putea părea atrăgător să protejăm întreaga populație de orice risc, dar în mod realist, acest lucru este dificil, dacă nu imposibil, de realizat . Indiferent de ceea ce aflăm din datele de risc despre populații, există în mod clar indivizi rari care sunt extraordinar de sensibili la concentrații minuscule ale anumitor substanțe chimice. Dacă cantitatea permisă de substanță chimică trebuie stabilită la un nivel care să protejeze *fiecare* lucrător, este posibil ca întregul proces de producție să fie oprit. În mod similar, dacă cerem riscuri zero pentru lucrători sau pentru alții care ar putea fi expuși, baza economică a multor comunități ar putea fi distrusă. Prin urmare, elaborarea politicilor necesită un echilibru între ceea ce *se poate* face și ceea ce *ar trebui* făcut. Gradul de prioritate acordat eliminării tuturor riscurilor și decizia cu privire la procentul de risc care ar trebui eliminat în mod clar nu sunt decizii științifice, ci depind mai degrabă de valorile

societății. Se speră că astfel de decizii societale vor valorifica cunoștințele epidemiologice și alte cunoștințe științifice disponibile în contextul considerațiilor politice, economice, etice și sociale.

Concluzie

Obiectivele epidemiologiei sunt de a îmbunătăți înțelegerea noastră a biologiei, patogenezei și a altor determinanți ai bolii pentru a îmbunătăți sănătatea umană și pentru a preveni și trata mai bine boala. Este necesară o înțelegere aprofundată a problemelor metodologice care apar pentru a interpreta mai bine rezultatele epidemiologice în mod corespunzător, ca bază pentru formularea politicii atât clinice, cât și de sănătate publică. Utilizarea adecvată și judicioasă a rezultatelor studiilor epidemiologice este fundamentală pentru evaluarea riscului pentru sănătatea umană și pentru controlul acestor riscuri. Prin urmare, o astfel de utilizare este importantă atât pentru prevenirea primară, cât și pentru cea secundară. Factorii de decizie sunt adesea obligați să elaboreze politici în prezența datelor științifice incomplete sau echivoce. În medicina clinică, atât în procesele diagnostice, cât și în cele terapeutice, deciziile sunt adesea luate cu date incomplete sau echivoce; acesta a fost poate mai mult un impediment evident în sănătatea publică și medicina comunitară. Niciun set simplu de reguli nu poate elimina această dificultate. Așa cum a scris HL Mencken: „Există întotdeauna o soluție ușoară pentru fiecare problemă umană – îngrijită, plauzibilă și greșită”. [30] O provocare majoră rămâne dezvoltarea celui mai bun proces de formulare a politicilor raționale în astfel de circumstanțe – un proces care este relevant atât pentru medicina clinică, cât și pentru sănătatea publică.

REFERINȚE

1. Hill AB. Mediul și boala: asociere sau cauzalitate? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
2. Jones FB. *Saturday Evening Post,* 29 noiembrie; 1953.
3. Rose G. Indivizi bolnavi și populații bolnave. *Int J Epidemiol*. 1985;14:22-38.
4. Whelton PK. Epidemiologia hipertensiunii arteriale. *Lancet*. 1994;344: 101-106.
5. Chobanian A, și colab. Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. *JAMA* . 2003;289: 2560-2572.
6. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, pentru Grupul de cercetare HERS. Rezultatele bolilor cardiovasculare pe parcursul a 68 de ani de terapie hormonală: urmărirea studiului de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS II). *JAMA* . 2002;288:49-57.
7. Inițiativa pentru sănătatea femeilor. Riscuri și beneficii ale estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: rezultate principale Studiul controlat randomizat inițiativa pentru sănătatea femeilor. *JAMA* . 2002;288:321-333.
8. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Înțelegerea datelor divergente privind terapia hormonală postmenopauză. *N Engl J Med* . 2003;348:645-650.
9. Michels KB. Terapia de substituție hormonală în studii epidemiologice și studii clinice randomizate – suntem șah-mat? *Epidemiologie*. 2003;14:3-5.
10. Whittemore AS, McGuire V Studii observaționale și studii randomizate ale terapiei de substituție hormonală: ce putem învăța de la ele? *Epidemiologie* . 2003;14:8-10.
11. Manson JE, Bassuk SS, Harman SM și colab. Terapia hormonală postmenopauză: noi întrebări și argumentele pentru noi studii clinice. *Menopauza* . 2006;13:139-147.
12. Samet JM, Schnatter R, Gibb H. Epidemiologie și evaluarea riscurilor . *Am J Epidemiol* . 1998;148:929-936.
13. Comitetul Național al Cercetării pentru Mijloacele Instituționale de Evaluare a Riscurilor pentru Sănătatea Publică. *Evaluarea riscurilor în guvernul federal: gestionarea procesului* . Washington, DC: National Academy Press; 1983:21.
14. Auchincloss AH, Diez Roux AV, Dvonch JT și colab. Asociații dintre expunerea recentă la substanțe fine ambientale și tensiunea arterială în studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). *Perspectiva Sănătății Mediului* . 2008;116:486-491.
15. Cohen MA, Adar SD, Allen RW, et al. Abordarea estimării expunerilor la poluanți participanți în Studiul multietnic al aterosclerozei și poluării aerului (MESA Air). *Environ Sci Technol* . 2009;43(13):4687-4693.
16. Wertheimer N, Leeper E. Configurații de cablare electrică și cancer în copilărie. *Am J Epidemiol* . 1979;109:273-284.
17. Kheifets L, Monroe J, Vergara X și colab. Câmpuri electromagnetice ocupaționale și leucemie și cancer cerebral: o actualizare a două meta-analize. *J Occup Environ Med* . 2008;50:677-688.
18. Kheifets L, Ahlbom A, Crespi CM, et al. Analiza grupată a studiilor recente privind câmpurile magnetice și leucemia copilăriei. *Br J Cancer* . 2010;103:1128-1135.
19. Calvente I, Fernandez MF, Villalba J, et al. Expunerea la câmpuri electromagnetice (radiații neionizante) și relația acesteia cu leucemia infantilă: o revizuire sistematică. *Sci Total Environ* . 2010;408(16):3062-3069.
20. Bonassi S, Taioli E, Vermeulen R. Omică în studiile populației: o perspectivă a epidemiologiei moleculare. *Environ Mol Mutagen* . 2013;54(7):455-460.
21. *Eclesiastul 1:9.*
22. Porta M. *A Dictionary of Epidemiology.* a 5-a ed. New York: Oxford University Press; 2008.
23. Sticla GV. Primar, secundar și meta-analiză a cercetării. *Educ Res* . 1976;5:3-8.
24. Departamentul de Sănătate, Educație și Bunăstare al SUA. *Fumatul și sănătatea: Raportul Comitetului consultativ către chirurgul general* Washington, DC, Serviciul de Sănătate Publică; 1964.
25. Black B, Lilienfeld DE. Dovada epidemiologică în litigiul delictual toxic. *Legea Fordham* Rev. 1984;52:732-785.
26. *Frye împotriva Statelor Unite, 293 F 1013 (DC Cir 1923).*
27. *Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc, 113 S Ct 2786;* 1993.
28. Green M, Freedman M, Gordis L. Reference guide on epidemiology. În: *Reference Manual on Scientific Evidence.* a 3-a ed. Washington, DC: The National Academies Press; 2011:549.
29. Comitetul Național al Cercetării pentru Mijloacele Instituționale de Evaluare a Riscurilor pentru Sănătatea Publică. *Evaluarea riscurilor în guvernul federal: gestionarea procesului* . Washington, DC: National Academy Press; 1983:11.

30. Mencken HL. Aflatusul divin. *New York Evening Mail*. 16 noiembrie 1917. (Eseu retipărit în Mencken HL: *Prejudices,* seria 2 New York, Alfred A Knopf; 1920.)

Chapter 20

Probleme etice și profesionale în epidemiologie

Niciun om nu este o Insulă, întreagă în sine;
fiecare om este o bucată de continent, o parte a principalului...
moartea oricărui om mă diminuează, pentru că sunt implicat în Omenire;
Și de aceea nu trimite niciodată să știi pentru cine sună clopoțelul;
Pentru tine plateste.

—John Donne, cleric și poet englez (1572-1631), Meditația XVII

Obiectivele de învățare

- Pentru a discuta obligațiile etice pe care anchetatorii le au față de persoanele care se oferă voluntari pentru a participa la studii epidemiologice.
- Să ia în considerare modul în care confidențialitatea și confidențialitatea înregistrărilor medicale sunt protejate în studiile epidemiologice și cum este guvernat accesul la datele epidemiologice.
- Să descrie implicațiile științifice și etice ale clasificării rasei și etniei în studiile epidemiologice.
- Pentru a introduce probleme asociate cu conflictul de interese.
- Să revizuiască modul în care rezultatele studiilor epidemiologice sunt interpretate și comunicate publicului.

În rândurile citate la începutul acestui capitol, John Donne subliniază interconexiunea tuturor oamenilor. Epidemiologia ne învață, de asemenea, lecții majore despre conexiuni și relații. Capitolele anterioare au demonstrat că boala nu apare în vid. Multe boli contagioase depind în mod clar de contactele umane (și frecvent animale) pentru transmitere și pentru propagarea epidemilor. Mai mult, în ultimii ani, din ce în ce mai multe boli despre care s-a considerat pentru o perioadă lungă de timp că nu au etiologie infecțioasă sunt identificate ca fiind de origine infecțioasă în diferite grade. De exemplu, microorganismul *Helicobacter pylori* a fost implicat în etiologia ulcerului peptic și a cancerului gastric (vezi capitolul 14). Multe cazuri de cancer de col uterin sunt legate de virusul papiloma uman (HPV), în special de tipurile 16 și 18; fundația există astfel pentru promovarea programelor de prevenire prin imunizare împotriva HPV în rândul tinerilor pentru prevenirea pe tot parcursul vieții.

Un accent major al epidemiologiei este pe impactul mediului asupra riscului de îmbolnăvire umană. Aceasta reflectă o combinație de factori: în primul rând, suntem expuși riscului din cauza efectelor naturii, inclusiv a inundațiilor și a altor dezastre naturale, cum ar fi tsunami-ul care a afectat Japonia în 2011, provocând daune masive la Centrala Nucleară Fukushima Daiichi; Uraganul Maria din 2017, care a devastat Puerto Rico și Insulele Virgine americane; și cutremurul din Mexico City, care a ucis aproximativ 2000 de locuitori în 2017. În al doilea rând, suntem, de asemenea, vulnerabili la daunele ecologice și ecologice rezultate din anumite atitudini, stiluri de viață și comportamente umane. Efectele negative pe care le au activitățile umane asupra planetei noastre nu sunt adesea luate în considerare în mod adecvat, iar unii factori de decizie influenți se află într-o negare abjectă a existenței lor. Aceste activități și efecte includ poluarea aerului , epuizarea stratului de ozon, încălzirea globală, schimbările climatice, poluarea rezervelor naturale de apă, defrișarea și supradezvoltarea, printre multe altele. Efectele negative ale multor dintre aceste tipuri de probleme abia acum încep să fie pe deplin înțelese și apreciate, moștenirea daunelor mediului fiind lăsată generațiilor viitoare. Pe măsură ce aceste probleme sunt studiate, este necesară o înțelegere sporită a variațiilor individuale ale vulnerabilității umane determinate genetic la agenții de mediu.

Un alt aspect al interdependenței care este relevant pentru epidemiologi este nevoia acestora de a dezvolta relații de colaborare cu alți epidemiologi, precum și cu profesioniști din alte domenii. Am aflat că multe investigații epidemiologice necesită abordări multidisciplinare; adică, din punct de vedere profesional, epidemiologii nu pot fi cei mai productivi și eficienți ca „insule". Astfel, lecția de „conectare" exprimată în liniile lui John Donne pare parte integrantă atât din dinamica

bolilor şi stărilor investigate de epidemiologi, cât şi din practica cotidiană a epidemiologiei. Se aplică, de asemenea, participării epidemiologilor la formularea şi implementarea politicilor legate de sănătate, aşa cum demonstrează povestea lui Semmelweis prezentată în Capitolul 1 .

Astăzi, trăim într-o eră depersonalizată în care indivizii consideră adesea propria lor avansare ca obiectiv major al vieţii. Simţul comunităţii şi preocuparea pentru ceilalţi se pierde adesea. Viziunea asupra lumii a lui John Donne, subliniind interdependenţa oamenilor, pare uneori străină de unele viziuni actuale despre lume, dintre care una este văzută cu umor în Fig. 20.1 . Una dintre cele mai bune articulaţii ale nevoii de a echilibra simultan interesele şi nevoile concurente ale individului şi ale comunităţii a fost oferită de Hillel, un înţelept talmudic care a trăit acum aproximativ 2.000 de ani. El a spus: „Dacă nu sunt pentru mine [Dacă nu am grijă de mine], cine va fi pentru mine? Dar dacă sunt doar pentru mine [cu alte cuvinte, dacă am grijă doar de mine], ce valoare am? Şi dacă nu acum, când?"

Un alt factor care are un impact asupra epidemiologiei şi epidemiologilor este ritmul rapid al schimbărilor societale şi progresului tehnologic. Se spune o poveste despre Adam şi Eva în grădina Edenului. După ce a fost expulzat din

Fig. 20.1 „Nimeni nu este o insulă" – o viziune diferită. (Harry Bliss/The New Yorker Collection/The Cartoon Bank.)

Eden, Adam s-a întors către Eva şi a spus: „Eva, draga mea, trăim într-o perioadă de schimbare". [1] În secolul 21, şi noi trăim într-o perioadă de schimbări dramatice. Contextul social şi ştiinţific în evoluţie rapidă în care se desfăşoară cercetările epidemiologice a condus la noi provocări pentru cei care lucrează în epidemiologie, pentru cei care folosesc rezultatele studiilor epidemiologice şi pentru publicul larg. În plus, progrese tehnologice majore, inclusiv creşteri uriaşe ale capacităţii de calcul şi progrese dramatice în tehnologia de laborator (de exemplu, amintirea Capitolul 16 privind progresele semnificative în genetică din ultimii câţiva ani), au făcut posibilă analizarea rapidă a unui număr mare de probe biologice şi menţinerea unor seturi enorme de date. Aceste progrese au făcut posibile multe studii bazate pe populaţie care nu ar fi fost de imaginat nici măcar cu un deceniu sau două în urmă. Fişa medicală electronică (EMR) înlocuieşte diagramele de hârtie în spitale şi include vizite în ambulatoriu şi spitalizare, rezultate ale testelor de laborator, citiri electrocardiografice (ECG) şi scanări tomografie computerizată/imagistica prin rezonanţă magnetică (CT/RMN). Modul de utilizare a acestor date (care nu au fost colectate în scopuri de cercetare) pentru studii epidemiologice este o provocare majoră pentru analiza „big data". În acelaşi timp, aceste progrese tehnologice au introdus probleme noi şi diferite legate de confidenţialitate, confidenţialitate şi individ.

În lumina discuţiei anterioare, acest capitol trece în revistă pe scurt câteva aspecte etice şi profesionale care sunt critice pentru cercetarea epidemiologică şi pentru aplicarea rezultatelor acestei cercetări la îmbunătăţirea sănătăţii umane. Problemele care vor fi discutate includ mai multe care se referă la desfăşurarea reală a studiilor epidemiologice şi altele care se referă la probleme societale mai largi şi depăşesc cercetarea epidemiologică reală în sine.

Probleme etice în epidemiologie

În mod clar, în orice urmărire ştiinţifică, frauda, înşelăciunea sau denaturarea provoacă dezaprobarea şi condamnarea universală din partea membrilor disciplinei, a altor profesionişti şi a publicului laic. Astfel de probleme nu sunt prezentate în acest capitol. Astăzi, unele dintre cele mai dificile dileme etice din epidemiologie sunt probabil mai subtile, implicând judecăţi, filozofii, atitudini şi opinii pentru care consensul poate fi mai dificil de obţinut.

Diferă epidemiologia de alte discipline ştiinţifice şi medicale în ceea ce priveşte aspectele etice? Deşi epidemiologia împărtăşeşte multe caracteristici cu alte

discipline ştiinţifice, diferă în unele moduri importante. Este o disciplină care a crescut în mare parte din medicină şi sănătatea publică şi, chiar şi în primii ei ani, constatările sale au avut implicaţii imediate de politică pentru îngrijirea clinică sau acţiunile de sănătate publică. Studiile lui John Snow despre holera la Londra (vezi Capitolul 1) şi îndepărtarea de către acesta a mânerului de pe pompa Broad Street, pe care studiile sale au implicat-o în focarul de holeră (dacă mânerul pompei a fost de fapt îndepărtat înainte sau după vârful focarului), reflectă implicaţiile clare de politică ale constatărilor sale.

Obiectivul final al epidemiologiei este îmbunătăţirea sănătăţii umane; epidemiologia este o ştiinţă de bază a prevenirii bolilor. Prin urmare, relaţia dintre epidemiologie şi dezvoltarea politicilor publice este parte integrantă a disciplinei. Ca urmare, problemele etice şi profesionale depăşesc cele care s-ar putea aplica unei discipline ştiinţifice , cum ar fi biofizica sau fiziologia, şi trebuie privite într-un context mai larg. În primul rând, constatările epidemiologice au o relevanţă socială directă şi adesea imediată. În al doilea rând, studiile epidemiologice sunt în general finanţate din resurse publice şi au adesea implicaţii majore pentru alocarea resurselor societale limitate. În al treilea rând, cercetarea epidemiologică implică adesea subiecţi umani într-un fel, iar subiecţii care participă la studii epidemiologice, în general, nu obţin niciun beneficiu personal din participarea la aceste studii sau din rezultatele studiului.

Obligaţiile anchetatorilor de a studia subiecţii

Care sunt obligaţiile investigatorilor faţă de subiecţii din studiile observaţionale nerandomizate cu care se ocupă în general majoritatea epidemiologilor? În primul rând, în cea mai mare măsură posibilă, ar trebui să se obţină de la fiecare subiect un consimţământ cu adevărat informat, în conformitate cu principiul autonomiei individuale. Dar se poate obţine un consimţământ cu adevărat informat de la un subiect dintr-un studiu epidemiologic? Dacă credem că o dezvăluire completă către subiecţii a obiectivelor şi ipotezelor studiului va introduce o părtinire de răspuns sau un alt tip de părtinire, în mod clar consimţământul nu poate fi unul pe deplin „informat”. O altă problemă a consimţământului se referă la confidenţialitate şi confidenţialitate. Timp de mulţi ani, cu bună conştiinţă, epidemiologii au asigurat subiecţii că datele lor vor fi păstrate confidenţiale şi că acest angajament este necalificat. Cu toate acestea, în ultimii ani, datele cercetării au devenit supuse unei citaţii judecătoreşti, cu doar câteva excepţii. Prin urmare, asigurarea confidenţialităţii oferită în declaraţiile de consimţământ informat trebuie să includă acum calificări care să permită încălcări ale confidenţialităţii care ar putea fi impuse legal şi care, prin urmare, ar fi în afara controlului anchetatorului. Noi reglementări privind confidenţialitatea au intrat în vigoare în Statele Unite în 2003, care afectează în mod semnificativ drepturile pacienţilor cu privire la informaţiile de sănătate (Fig. 20.2). De prea multe ori auzim despre încălcări ale datelor şi eliberarea de informaţii confidenţiale care pot fi folosite pentru a dăuna participanţilor la cercetare sau a deteriora reputaţia şi conturile lor bancare sau care implică alte tipuri de fraudă. Revenim la subiectul confidenţialităţii şi confidenţialităţii mai târziu în acest capitol.

O altă problemă se referă la echilibrarea drepturilor individului şi bunăstarea societăţii. Într-un studiu foarte timpuriu asupra bărbaţilor cu risc crescut de infecţie cu virusul imunodeficienţei umane (HIV), participanţilor li s-a oferit o asigurare de confidenţialitate. În interviul de bază care a fost administrat ulterior, subiecţii au fost întrebaţi dacă au donat sânge în ultimii 2 ani. Mai mulţi subiecţi despre care s-a constatat că sunt seropozitivi au raportat că au dat sânge în cei 2 ani anteriori testării HIV. Preocuparea care a apărut a fost că sângele donat ar fi putut fi folosit într-o transfuzie. Deşi sângele ar fi putut fi aruncat de către banca de sânge, nu a existat nicio modalitate de a verifica acest lucru fără a încălca confidenţialitatea şi a încălca angajamentul iniţial faţă de subiecţi. Poate că anchetatorii ar fi trebuit să anticipeze o astfel de problemă în momentul în care a fost elaborat interviul, înainte de a obţine consimţământul informat al subiecţilor. Dar chiar şi cu prevedere, apar astfel de probleme. În acest caz, cum echilibrăm angajamentul iniţial faţă de subiecţi cu necesitatea de a determina dacă cineva a primit sânge de la aceşti donatori, astfel încât transmiterea ulterioară a HIV să poată fi prevenită?

O a treia obligaţie faţă de subiecţi se referă la comunicarea rezultatelor studiului acestora la finalizarea studiului. Abordarea noastră cu privire la această problemă poate diferi în funcţie de faptul dacă subiectul a dezvoltat o problemă de sănătate legată de o

OMB # 0920-0950

SONDAJ **NAȚIONAL DE EXAMINARE A SĂNĂTĂȚII ȘI A** NUTRIȚIEI

CONsimțământul / consimțământul și permisiunea părinților pentru examinare la C ENTRUL DE EXAMINARE MOBILĂ

Tipăriți numele participantului _____

First Middle Last

PARENT OR GUARDIAN OF SURVEY PARTICIPANT WHO IS UNDER 18 YEARS OLD:
For the Parent or Guardian of the Survey Participant who is a minor (unless the participant is an emancipated minor)

I have read the Examination Brochure and the Health Measurements List, which explain the nature and purpose of the survey. I freely choose to let my child take part in the survey.

Signature of parent/guardian Date

FOR PARENT OR GUARDIAN OF SURVEY PARTICIPANT 12-17 YEARS:

□ I agree to have my child's interview about his/her current health status, diet, and health behaviors recorded for quality control.

□ I do not agree to have my child's interview about his/her current health status, diet, and health behaviors recorded for quality control.

SURVEY PARTICIPANT WHO IS 12 YEARS OLD OR OLDER:

I have read the Examination Brochure and the Health Measurements List, which explain the nature and purpose of the survey. I freely choose to take part in the survey.

Signature of participant Date

If you are 18 and older and do not want a written report of your exam results, check here □

Am observat că intervievatorul a citit acest formular persoanei numite mai sus și a fost de acord să participe semnând sau marcând acest formular.

_____ ____
Martor (dacă este necesar) Date

Numele membrului personalului prezent la semnarea acestui formular: _____

Asigurarea confidențialității : Vă luăm foarte în serios confidențialitatea. Toate informațiile care se referă la sau descriu caracteristicile identificabile ale unor persoane, o practică sau o unitate vor fi utilizate numai în scopuri statistice. Personalul, contractanții și agenții NCHS nu vor dezvălui sau elibera răspunsuri într-o formă identificabilă fără consimțământul persoanei sau al unității, în conformitate cu secțiunea 308(d) din Legea privind serviciile de sănătate publică (42 USC 242m(d)) și Legea privind protecția informațiilor confidențiale și eficiența statistică din 2002 (CIPSEA, Titlul 107 din Legea publică 107-3 din Legea publică). În conformitate cu CIPSEA, fiecare angajat, antreprenor și agent NCHS a depus un jurământ și este supus unei pedepse cu închisoarea de până la cinci ani, unei amenzi de până la 250.000 USD sau ambele dacă el sau ea dezvăluie în mod intenționat ORICE informații identificabile despre dvs. În plus, NCHS respectă Legea federală de securitate cibernetică din 2015 (6 USC §§ 151 și 151 nota). Această lege cere guvernului federal să protejeze rețelele federale de computere prin utilizarea programelor de securitate informatică pentru a identifica riscurile de securitate cibernetică, cum ar fi hacking, atacuri pe internet și alte deficiențe de securitate. Dacă informațiile trimise prin rețelele guvernamentale declanșează un indicator de amenințare cibernetică, informațiile pot fi interceptate și revizuite pentru amenințări cibernetice de către experții în rețelele de computere care lucrează pentru guvern sau în numele acestuia.
02/2017

ID SP

Fig. 20.2 Exemplu de formular de consimțământ. (National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES] Consimțământ/Consimțământ și permisiune parentală pentru examinare la Centrul de examinare mobil. Preluat de la Centers for Disease Control and Prevention https://wwwn.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2017-2018/documents/2017_ adult_consent_form.pdf . Accesat 2 noiembrie 2018.)

expunerea în curs de studiu sau dacă s-a constatat că subiectul prezintă un risc crescut de dezvoltare viitoare a bolii ca urmare a expunerii. În ambele cazuri, comunicarea clară și concisă a rezultatelor privind riscul subiecților poate fi privită ca o posibilă expresie a *principiului etic al binefacerii* – obligația investigatorului de a ajuta subiecții să-și promoveze interesele legitime importante, cum ar fi prevenirea și controlul bolilor, pentru ei înșiși și pentru familiile și prietenii lor. Cu toate acestea, conform acestui principiu, nu trebuie doar să oferim beneficii precum prevenirea bolilor, ci și să echilibrăm beneficiile și costurile sau prejudiciul *(principiul utilității)* .

Dacă, de exemplu, un subiect a fost expus la un factor care este demonstrat într-un studiu a fi un marker puternic al fazei subclinice a unui neoplasm malign, ar trebui să i se ofere subiectului această informație? Pe de o parte, având în vedere că nu este disponibil un tratament eficient pentru acel neoplasm și că nu există dovezi puternice că depistarea precoce a bolii este benefică, am putea crește anxietatea unei persoane prin transmiterea acestor informații fără a oferi niciun beneficiu acelei persoane?

Pe de altă parte, am putea argumenta că un participant la orice studiu are dreptul de a primi rezultatele studiului chiar dacă rezultatele nu au nicio legătură directă asupra sănătății persoanei sau chiar dacă pot duce la anxietate de înălțime. De ce ar trebui noi, ca anchetatori, să luăm această decizie pentru participanți? Într-adevăr, mulți epidemiologi oferă acum tuturor subiecților participanți opțiunea de a solicita un raport cu rezultatele studiului când studiul a fost finalizat.

Protejarea confidențialității și confidențialității

Preocupările cu privire la confidențialitate și confidențialitate în societatea noastră au crescut odată cu erodarea tot mai mare a confidențialității individuale prin înregistrări computerizate. Protecția vieții private și a confidențialității în cadrul investigațiilor medicale, inclusiv al cercetării epidemiologice, a devenit o problemă importantă. Originile unor astfel de preocupări sunt destul de vechi. Hipocrate a scris în Jurământul medicilor folosit în prezent:

că orice voi vedea sau auzi... despre viețile bărbaților și femeilor... care nu se cuvine să fie spus... voi păstra secret inviolabil.

Așa cum Hipocrate a calificat „orice voi vedea sau auzi" cu expresia „care nu se cuvine să fie rostit", el a considerat că anumite tipuri de informații sunt de o natură „ *potrivită* să fie rostită". Se presupune că, în anumite circumstanțe, Hipocrate ar fi susținut partajarea atent monitorizată a informațiilor personale în interesul beneficiului societății. De exemplu, dacă un caz de variolă a fost diagnosticat într-un oraș american, Hipocrate ar sprijini probabil raportarea acestui caz autorităților sanitare. Astfel, autonomia individuală în ceea ce privește confidențialitatea și confidențialitatea este un principiu important, dar nu este nelimitat.

În ceea ce privește confidențialitatea și confidențialitatea în studiile epidemiologice, atenția s-a concentrat pe utilizarea dosarelor medicale (atât diagramele pe hârtie, în trecut, cât și EMR mai frecvent astăzi). Să ne întrebăm de ce sunt necesare dosare medicale în studiile epidemiologice. Aceste înregistrări sunt necesare în două scopuri principale: (1) pentru a genera date agregate sau pentru a valida informațiile obținute prin alte mijloace fără a fi nevoie să contactați pacienții și/sau (2) pentru a identifica pacienții individuali pentru urmărirea ulterioară, folosind mijloace precum interviuri sau teste de laborator.

Deoarece obiectivele epidemiologiei de îmbunătățire a sănătății umane sunt în mod clar lăudabile, cineva ar putea fi tentat, la prima vedere, să respingă orice îngrijorare cu privire la utilizarea greșită a datelor din dosarul medical și cu privire la intruziunile în viața privată de către epidemiologi. Cu toate acestea, cuvintele judecătorului de la Curtea Supremă Louis D. Brandeis sună la fel de adevărate astăzi ca atunci când au fost scrise pentru prima dată în 1928:

Experiența ar trebui să ne învețe să fim cei mai atenți pentru a proteja libertatea atunci când scopurile guvernului sunt benefice. Bărbații născuți pentru libertate sunt în mod natural atenți pentru a respinge invadarea libertății lor de către conducătorii răi. Cele mai mari pericole la adresa libertății se ascund în invadarea insidioasă de către oameni cu zel, bine intenționați, dar fără înțelegere. [2]

Principiul *etic al autonomiei* pledează cu tărie pentru un consimțământ informat semnificativ în multe domenii legate de cercetare, inclusiv confidențialitatea și confidențialitatea. Preocupările privind protecția confidențialității în domeniul cercetării sunt valabile. De-a lungul anilor, aceste preocupări au condus la două

propuneri legislative majore care par rezonabile la început, dar în realitate ar dăuna grav cercetării epidemiologice și ar împiedica progresul atât în sănătatea publică, cât și în practica clinică. Cele două propuneri sunt următoarele:

1. Consimțământul pacientului ar trebui să fie necesar înainte ca investigatorii să aibă acces la dosarele medicale.
2. Datele din dosarele medicale ar trebui puse la dispoziția anchetatorilor fără nicio informație care ar putea identifica o persoană.

Ambele propuneri sunt în concordanță cu principiul etic al *non-malefinței* – a nu face rău – subiecților care participă la un studiu de cercetare. Cu toate acestea, dacă societatea are un interes personal în constatările din studii epidemiologice și din alte studii biomedicale, este necesar să se găsească un echilibru între interesele individului și cele ale comunității în general.

Să luăm în considerare fiecare dintre aceste două propuneri separat. De ce prima propunere, care necesită acordul pacientului înainte ca anchetatorilor să li se permită accesul la dosarele medicale, ar face imposibile multe studii?

- Ca prim pas într-un studiu, înregistrările trebuie deseori revizuite pentru a identifica pacienții care îndeplinesc criteriile de recrutare ale studiului (de exemplu, care pacienți au boala în cauză și, prin urmare, sunt eligibili pentru includerea într-un studiu caz-control).
- Multe studii epidemiologice sunt concepute abia la mulți ani după ce un pacient a fost spitalizat (de exemplu, un nou test poate să fi devenit disponibil care nu a fost utilizat când pacientul s-a îmbolnăvit), astfel încât consimțământul informat nu ar fi putut fi obținut de la pacient în acel moment. În momentul în care studiul este dezvoltat ulterior, care ar putea avea loc ani sau decenii mai târziu, mulți pacienți ar fi murit sau ar putea să nu mai fie urmăriți.
- Anumiți pacienți refuză să fie intervievați în studii epidemiologice, dar neparticipanții pot fi caracterizați folosind datele din fișele lor medicale, astfel încât orice prejudecăți rezultate din neparticiparea lor să poată fi evaluate. Dacă înregistrările nu ar fi disponibile din cauza refuzurilor pacienților, atunci ar fi introdusă o potențială părtinire de selecție, iar amploarea și direcția acesteia nu ar putea fi evaluate.

Revenind la a doua propunere, de ce informațiile din fișele medicale care identifică pacienții individuali sunt esențiale pentru majoritatea studiilor epidemiologice?

- Revizuirea dosarelor medicale este adesea primul pas în identificarea unui grup suficient de mare de persoane cu o boală care ar putea fi apoi urmărite.
- Informațiile de identificare sunt esențiale pentru legarea înregistrărilor anumitor persoane din diferite surse (cum ar fi fișele spitalelor, dosarele medicilor, dosarele de angajare și certificatele de deces , ca în studiile despre cancerul profesional).

După cum se vede în Fig. 20.3 , conectarea înregistrărilor este critică pentru generarea de informații imparțiale și complete despre fiecare subiect, nu numai în studiile ocupaționale (așa cum se arată aici), ci și în multe tipuri de investigații epidemiologice . Un exemplu este un studiu de cohortă neconcurent (vezi Capitolul 8) pentru a evalua relația dintre statusul receptorului de estrogen în cancerul de sân și mortalitatea prin utilizarea datelor din fișele medicale și realizarea unei legături cu Indicele Național al Decesului.

Astfel, vedem că utilizarea dosarelor medicale este adesea esențială pentru studiile epidemiologice. Într-adevăr, multe progrese semnificative în protejarea sănătății umane care au rezultat din cercetările epidemiologice nu ar fi putut fi realizate dacă accesul la dosarele medicale ar fi fost restricționat. [3] În același timp, totuși, trebuie să fim preocupați de protejarea vieții private și a confidențialității individuale. De mulți ani, studiile epidemiologice au folosit următoarele proceduri menite să protejeze confidențialitatea subiecților:

- Consimțământul informat este necesar din partea participanților la studiu pentru toate fazele cercetării, cu excepția examinării dosarelor medicale. Limbajul consimțământului informat trebuie să fie în concordanță cu nivelul educațional al participanților (stabilit în general la un nivel de înțelegere pentru clasa a VIII-a).
- Toate datele obținute sunt stocate sub cheie

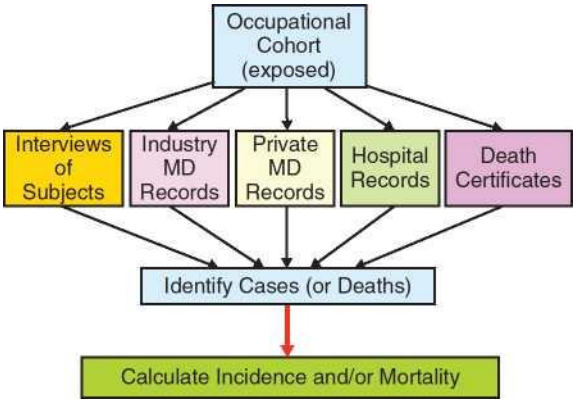


Fig. 20.3 Utilizarea legăturii înregistrărilor în studiile ocupaționale.

- Pe formularele de date se folosesc numai numerele de studiu; nu sunt disponibile identificatori personali pe formularele de date sau în fişierele informatice. Analiştilor li se furnizează numai date deidentificate pentru analiză. Cheia pentru legarea numerelor de studiu cu numele individuale este păstrată separat sub cheie de către investigatorul principal sau împuternicitul acestuia (coordonatorul studiului).
- Informaţiile de identificare individuale sunt distruse la sfârşitul studiului, cu excepţia cazului în care există o justificare specifică pentru păstrarea acestor informaţii. O astfel de reţinere trebuie să fie aprobată de consiliul de revizuire instituţional (IRB) sau de comitetul pentru cercetarea umană.
- Toate rezultatele sunt publicate numai în formă agregată sau de grup, astfel încât indivizii să nu fie niciodată identificaţi.
- Cu excepţia cazului în care este esenţial pentru studiu, informaţiile de identificare individuale nu sunt introduse în fişierele computerizate, iar identificatorii individuali (cum ar fi locaţiile geografice cu zone mici) nu sunt incluşi în tabelele de rutină generate din date computerizate.
- Personalul de cercetare subliniază în mod regulat importanţa păstrării confidenţialităţii şi confidenţialităţii.

Atunci când oamenii sunt de acord să participe la studii epidemiologice, ei au fost de acord în mod voluntar cu o anumită invazie a vieţii private pentru binele comun al societăţii, în speranţa unor progrese în promovarea sănătăţii şi prevenirea bolilor ca urmare a studiilor pe care le fac posibile. Prin urmare, anchetatorii au obligaţia etică de a proteja viaţa privată şi confidenţialitatea subiecţilor din aceste studii în cea mai mare măsură posibilă. Politicile descrise mai devreme care sunt în prezent în vigoare au avut un mare succes în atingerea acestui obiectiv.

Recunoscând importanţa utilizării dosarelor medicale în cercetarea epidemiologică şi eficacitatea măsurilor actuale de protejare a confidenţialităţii şi confidenţialităţii , Comisia de Studiu pentru Protecţia Confidenţialităţii a - recomandat ca consimţământul pacientului să nu fie necesar pentru utilizarea dosarelor medicale în cercetarea epidemiologică. [4] Cu toate acestea, pe 14 aprilie 2003, imaginea s-a schimbat dramatic în Statele Unite, când noile reglementări federale privind confidenţialitatea au intrat în vigoare în conformitate cu Actul de portabilitate şi responsabilitate a asigurărilor de sănătate din 1996 (HIPAA). [5] Actul a fost introdus ca răspuns la îngrijorarea tot mai mare a publicului cu privire la lipsa controlului individual asupra informaţiilor medicale şi erodarea generală a vieţii private în Statele Unite. Transferul electronic de informaţii medicale şi temerile cu privire la potenţiala utilizare greşită a informaţiilor genetice puse la dispoziţie prin noile metode de laborator au condus, de asemenea, la dezvoltarea acestor noi reglementări.

Reglementările HIPAA oferă prima protecţie sistematică a confidenţialităţii la nivel naţional pentru informaţiile de sănătate din Statele Unite. Reglementările oferă pacienţilor mai mult control asupra informaţiilor lor de sănătate şi stabilesc limite pentru utilizarea şi eliberarea dosarelor de sănătate. Cu unele excepţii, acum este necesară o autorizaţie semnată de la fiecare individ pentru eliberarea informaţiilor sale de sănătate protejate. Informaţiile de sănătate protejate pot fi dezvăluite autorităţilor de sănătate publică fără autorizaţie individuală în scopuri de sănătate publică, inclusiv (dar fără a se limita la) supravegherea sănătăţii publice, investigaţii şi intervenţii. Informaţiile de sănătate protejate pot fi, de asemenea, eliberate pentru cercetarea în domeniul sănătăţii fără autorizaţie individuală în anumite condiţii, inclusiv următoarele: (1) dacă un IRB a furnizat o derogare, (2) pentru activităţile pregătitoare pentru iniţierea cercetării şi (3) pentru cercetarea informaţiilor despre un defunct. [6] Reglementările sunt extrem de complexe. Va dura timp până când impactul deplin al noilor reglementări asupra investigaţiilor şi activităţilor clinice şi de sănătate publică şi asupra cercetării epidemiologice poate fi evaluat. Au fost publicate discuţii

ample despre reglementări. [7-9]

Acces la date

Când un studiu a fost finalizat, cine „deține" datele? Cine ar trebui să aibă acces la date – fie „crude", fie parțial „gătite" – și în ce condiții? Trăim într-o eră în care putem fi încrezători că practic orice date de cercetare generate care tratează o problemă controversată vor fi reanalizate de experți reali sau presupuși care susțin diferite poziții. Unele dintre întrebările relevante cu privire la partajarea datelor includ următoarele:

- În ce moment a fost finalizat cu adevărat un studiu?
- Ar trebui ca politica privind partajarea datelor de cercetare să depindă de cine a plătit pentru studiu?
- Ar trebui politica să depindă de cine solicită datele și de posibilele motivații ale acelei persoane în efectuarea cererii?
- În ce condiții ar trebui să fie incluși în datele identificatorii participanților individuali? În general, partajarea datelor necesită eliminarea tuturor identificatorilor individuali din date.
- Cum pot fi protejate interesele anchetatorului?
- Pot fi accesate toate datele sau sunt disponibile doar date rezumative?
- Cât de extinsă ar trebui să fie partajarea datelor – ar trebui să fie limitată la variabilele solicitate sau trebuie partajat întregul set de date?
- Poate cineva solicita datele sau datele sunt restricționate?
- Cine va plăti cheltuielile legate de partajarea datelor?

Provocarea constă în găsirea unui echilibru adecvat între interesele investigatorului, pe de o parte, și cele ale societății, pe de altă parte, deoarece acestea nu coincid în mod inevitabil.

Rasa și etnia în studiile epidemiologice

O problemă importantă care a primit o atenție din ce în ce mai mare în ultimii ani este utilizarea desemnărilor de rasă și etnie în studiile epidemiologice. Aceste variabile sunt utilizate atât pentru a descrie populațiile, cât și pentru a testa ipotezele în care rasa poate servi ca o variabilă independentă, ca în numeroasele studii epidemiologice privind disparitățile rasiale în starea de sănătate. O revizuire PubMed a termenilor de căutare *rasă, etnie, sănătate* în octombrie 2017 a generat 17.603 de publicații, iar *disparitățile de rasă etnie* au dat 12.001 de înregistrări. În mod clar, rasa și etnia sunt în centrul multor investigații medicale și epidemiologice. Cu toate acestea, există îngrijorare cu privire la utilizarea acestor termeni în cercetarea epidemiologică.

Într-o lucrare importantă publicată în 2008, Jay Kaufman și Richard Cooper discută despre conceptul de rasă așa cum este utilizat în epidemiologie și propun un set de precauții în utilizarea acestuia. Rasa și etnia nu pot fi tratate ca variabile dihotomice, deoarece „variația umană este continuă, nu discretă" și, în cele din urmă, „schemele de clasificare rasială existente sunt rezultatul proceselor istorice și politice și că nu există nimic natural, obiectiv sau științific în ele". [10]

Ca descriptor, rasa este adesea folosită pentru a caracteriza indivizii care sunt studiati în studiile clinice sau pentru a descrie incluziunile și excluderile populațiilor în diferite tipuri de studii epidemiologice. Rasa și etnia utilizate ca acest tip de variabilă pot fi utile în acest scop și pot fi importante pentru evaluarea potențialului generalizare a constatărilor dincolo de populația studiată.

Atunci când variabilele care desemnează rasa sau etnia sunt incluse în studiile menite să testeze ipoteze, accentul se pune adesea pe posibilele asocieri ale rasei cu anumite rezultate de sănătate. Cu toate acestea, ca Bhopal și Donaldson [11] au subliniat, din punct de vedere biologic, rasa este prost definită, prost înțeleasă și poate avea o validitate îndoielnică. Cercetările ADN indică faptul că diversitatea genetică este un continuum fără pauze clare care pot delimita grupuri rasiale. [12] Rasa a fost descrisă ca „un sistem arbitrar de clasificare vizuală" care nu delimitează subgrupuri distincte ale populației umane. [13] Începând cu recensământul din 2000 din SUA, noile linii directoare permit respondenților să se identifice cu mai mult de un grup rasial. În viitor, această politică poate complica utilizarea datelor recensământului privind rasa în studiile epidemiologice.

O abordare alternativă este să folosiți etnia mai degrabă decât rasa. Cu toate acestea, clasificarea oamenilor după etnie nu este, de asemenea, simplă sau directă. Etnia este o variabilă complexă care implică origini comune sau - fundamente sociale; cultură și tradiții comune, care sunt distinctive , menținute între generații, conducând la un sentiment de identitate și de grup; sau limbă comună sau tradiție religioasă. [14] Care au fost rezultatele utilizării denumirilor rasiale în cercetarea epidemiologică? Mulți

cred că, având în vedere ambiguităţile implicate în definirea rasei, cercetarea care utilizează ratele de îmbolnăvire în funcţie de rasă nu a avansat în mod semnificativ înţelegerea noastră fundamentală a cauzelor şi patogenezei bolilor umane. [15] Cu toate acestea, unii au susţinut că, chiar dacă astfel de denumiri nu ne-au îmbunătăţit înţelegerea mecanismelor biologice ale bolii, utilizarea variabilelor rasiale în cercetare a ajutat la identificarea subgrupurilor - în special grupurile minoritare şi de imigranţi - către care trebuie direcţionate resurse suplimentare de îngrijire a sănătăţii. De exemplu, datele de mortalitate specifice rasei din Statele Unite au arătat că [16]:

- Un copil de culoare este de două ori mai probabil ca un copil alb să moară în primul an de viaţă.
- Persoanele de culoare au mai multe şanse de a avea boală renală în stadiu terminal, dar sunt mai puţin susceptibile de a primi transplant de rinichi decât persoanele albe.
- Negrii sunt mai susceptibili de a dezvolta hipertensiune arterială.
- Ratele de deces pentru majoritatea cauzelor de deces sunt mult mai mari pentru oamenii de culoare decât pentru cei albi.

În studiile privind nevoile de sănătate şi priorităţile de îngrijire a sănătăţii ale diferitelor populaţii, poate fi descrisă rasa unui grup de populaţie, poate fi făcută o comparaţie explicită cu alte grupuri rasiale şi etnice sau o comparaţie poate fi implicită, dar nu menţionată în mod explicit. Ratele de deces în funcţie de rasă sunt frecvent utilizate pentru stabilirea obiectivelor de sănătate la nivel naţional şi de stat. Centrele pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor afirmă că „rata de deces în funcţie de rasă şi origine hispanica este importantă pentru monitorizarea stării de sănătate a acestor grupuri de populaţie şi pentru informarea politicilor şi programelor îndreptate spre reducerea disparităţilor". [16]

O problemă în utilizarea variabilelor rasiale este că, făcând acest lucru, chiar şi anchetatorii bine intenţionaţi pot stigmatiza în mod involuntar anumite subgrupuri ale populaţiei. Ca urmare, anumite denumiri rasiale pot deveni, de fapt, surogate pentru caracteristicile nedorite ale stilului de viaţă, cum ar fi comportamentul criminal şi abuzul de droguri. După cum a subliniat Bhopal, „subliniind aspectele negative ale sănătăţii grupurilor minoritare etnice, cercetarea ar putea să le fi afectat statutul social şi să fi deviat atenţia de la priorităţile lor de sănătate". [15]

Ce concluzii putem trage? Nicio variabilă, inclusiv rasa, nu ar trebui inclusă necritic ca o chestiune de rutină în orice studiu epidemiologic. Poate că cea mai bună abordare în planificarea oricărui studiu epidemiologic în care va fi abordată rasa este să puneţi o serie de întrebări, inclusiv următoarele:

- De ce se studiază rasa?
- Pe ce bază vor fi clasificaţi participanţii la studiu în funcţie de rasă?
- Cât de valide vor fi denumirile de rasă şi cum vor contribui ele la creşterea cunoştinţelor noastre biologice despre boala în cauză sau la îmbunătăţirea activităţilor preventive în anumite grupuri dezavantajate?
- Dacă rasa este folosită ca surogat pentru anumiţi factori ai stilului de viaţă, cum ar fi dieta, ar putea fi obţinute informaţii despre dietă sau alţi factori ai stilului de viaţă în mod direct, fără a utiliza rasa ca surogat?
- În acelaşi timp, ar trebui, de asemenea, să ne întrebăm dacă se poate face vreun prejudiciu prin utilizarea denumirilor rasiale într-un studiu dat şi dacă astfel de desemnări pot servi neintenţionat ca surogate virtuale pentru stiluri de viaţă sau caracteristici nedorite.
- Validitatea de construct a anumitor variabile este aceeaşi între rase sau etnii? De exemplu, educaţia este adesea folosită ca indicator al statutului socio-economic (SES). Educaţia exprimă SES în aceeaşi măsură la albi şi negri din Statele Unite?

În orice studiu, variabilele rasiale care sunt utilizate ar trebui să aibă un scop definit care poate fi articulat cu precizie şi ar trebui să îndeplinească aceleaşi standarde de fiabilitate şi validitate pe care ne-am aştepta de la orice alte variabile pe care le măsurăm în studiul nostru. Beneficiul potenţial al utilizării unor astfel de variabile într-un studiu ar trebui să depăşească în mod clar orice rău potenţial care ar putea rezulta. Rasa poate fi o variabilă adecvată şi potenţial valoroasă de abordat în studiile epidemiologice, cu condiţia ca problemele de mai sus să fi fost luate în considerare şi abordate în mod adecvat.

Jean-Claude Moubarac a efectuat o analiză cuprinzătoare a utilizării rasei şi etniei în rapoartele privind disparităţile de sănătate în epidemiologie şi

sănătate publică. [17] El a prezentat o analiză a 280 de articole publicate între 2009 și 2011 și a identificat patru probleme majore rămase. În primul rând, cercetătorii nu au reușit în general să diferențieze rasa de etnie. În al doilea rând, autorii au atribuit frecvent etnia categoriilor rasiale. În al treilea rând, procedurile comune de măsurare care stau la baza fiecărui concept au fost rareori specificate clar. Și în al patrulea rând, a existat un eșec general în a atribui limite onomiilor fiscale de rasă și etnie utilizate în mod obișnuit. Astfel, este clar că este nevoie de o precizie mult mai mare dacă rasa și etnia vor fi investigate în mod corespunzător în epidemiologie în viitor.

Conflict de interese

Atât părtinirile reale, cât și cele percepute pot rezulta din conflict de interese. Un astfel de conflict poate apărea în fiecare etapă a unui studiu, de la o decizie inițială privind dacă un anumit studiu ar trebui întreprins în primul rând prin analiza și interpretarea datelor și diseminarea rezultatelor. Investigațiile epidemiologice din Statele Unite astăzi sunt efectuate de epidemiologi care lucrează în mediul academic, industrie și guvern. Aceste trei medii diferă în mai multe moduri. Finanțarea cercetării epidemiologice în guvern și industrie este în general internă, în timp ce epidemiologii academicieni trebuie să caute sprijin financiar extern de la guvern, industrie sau fundații. Ca urmare, cercetările efectuate de epidemiologi academicieni sunt, în general, supuse unei evaluări inter pares mai riguroase, ca parte a procesului de solicitare a granturilor. Și mai important, totuși, este că angajatorul epidemiologului academic, în general, nu are niciun interes personal în ceea ce se dovedesc a fi rezultatele studiului. Acest lucru contrastează cu alte situații în care angajatorul poate fi afectat semnificativ – politic, economic sau juridic – de natura rezultatelor cercetării. În consecință, presiunea deschisă sau subtilă a unui angajator de a nu iniția un studiu sau de a prelungi procesul care duce la raportarea rezultatelor (sau suprimarea acestora) poate introduce o părtinire serioasă în revizuirile literaturii de specialitate referitoare la aspecte precum riscurile profesionale. În plus, aceste părtiniri pot fi imposibil de evaluat.

Potențiala părtinire care rezultă din astfel de studii care nu au fost efectuate și care ar fi putut foarte bine să dezvăluie asocieri ale expunerilor specifice cu rezultate adverse nu a fost menționată. În acest context, unora li se poate aminti de un dialog din povestea lui Sir Arthur Conan Doyle lui Sherlock Holmes *Silver Blaze* , în care Holmes investighează dispariția unui cal de curse cu acest nume și uciderea antrenorului său. În timp ce Holmes este pe cale să părăsească satul în timpul anchetei, inspectorul local se întoarce spre el și îl întreabă:

„Există vreun punct asupra căruia vrei să-mi atragi atenția?"

„La incidentul curios al câinelui în timpul nopții." [răspunde Holmes]

„Câinele nu a făcut nimic noaptea."

„Acesta a fost incidentul curios", a remarcat Sherlock Holmes. [18]

(Holmes a descris mai târziu cum a identificat cu succes răufăcătorul. El a explicat că atunci când intrusul a intrat în grajd, „câinele nu a făcut nimic noaptea" și nici măcar nu a lătrat prea mult, indicând că „evident, vizitatorul de la miezul nopții era cineva pe care câinele îl cunoștea bine").

Având în vedere această conversație, potențiala părtinire introdusă de studiile care nu sunt efectuate ar putea fi numită *părtinire Silver Blaze.* Holmes a înțeles de ce câinele nu a reușit să acționeze și a fost capabil să aplice aceste cunoștințe pentru a rezolva problema în cauză. În mod similar, pot fi multe de învățat atunci când un producător nu reușește să efectueze ceea ce pare a fi un studiu clar necesar asupra posibilelor efecte adverse ale unui produs. Dar atunci când o astfel de asociere a fost sugerată, este adesea dificil de determinat dacă anumite studii epidemiologice nu au fost inițiate din cauza intereselor și preocupărilor legate de potențialele rezultate ale studiului. În absența dovezilor care să documenteze o decizie explicită de a nu efectua un anumit studiu, acest tip de părtinire este adesea dificil sau imposibil de cuantificat sau chiar de detectat.

Deși mediile academice nu sunt imune la propriile probleme și presiuni, problemele legate de cercetarea epidemiologică care apar într-un cadru academic sunt mai puțin probabil să fie legate de impactul potențial al rezultatelor specifice ale studiului. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare posibilitatea unui conflict de interese în legătură cu orice studiu epidemiologic, indiferent de cadrul specific în care a fost efectuată cercetarea. Într-adevăr, un astfel de conflict poate fi legat mai mult de sursele de finanțare decât de cadrul de cercetare în sine. Cu toate acestea, trebuie recunoscută posibilitatea ca, în mod rar, conflictele de interese instituționale și individuale să influențeze publicarea și

diseminarea rezultatelor. Ar trebui depuse eforturi pentru a se asigura că, pentru a evita prejudecățile de publicare, rezultatele studiului – oricare ar fi ele – sunt publicate în timp util într-un jurnal evaluat de colegi. Cerințele pentru înregistrarea studiilor clinice reprezintă un pas major în această direcție (vezi discuția în Capitolul 11). Sponsorizarea studiului ar trebui să fie clar recunoscută în articolul care raportează rezultatele studiului, la fel ca și orice interese financiare sau de altă natură ale investigatorilor sau ale familiilor acestora care ar putea fi afectate de rezultatele studiului.

Interpretarea constatărilor

Multe probleme critice cu privire la modul în care sunt efectuate studiile epidemiologice apar în legătură cu - caracterul adecvat al designului studiului și cu interpretarea și raportarea constatărilor. Epidemiologii sunt adesea acuzați că raportează la nesfârșit noi riscuri, dintre care multe nu sunt mari și nu sunt confirmate în studiile ulterioare. Publicul găsește în mass-media multe riscuri raportate, dar adesea neconfirmate, ceea ce îi face să devină sceptici față de riscurile nou raportate, deoarece nu sunt în măsură să trimită riscurile adevărate și importante de cele neconfirmate sau triviale (Fig. 20.4); de multe ori devin apoi nedispuși să-și asume responsabilitatea pentru propria îngrijire a sănătății dacă faptele sunt îndoielnice. [19] Apare din nou întrebarea: Cum evaluăm importanța unui singur studiu care arată un risc crescut? Câte studii de confirmare sunt necesare?

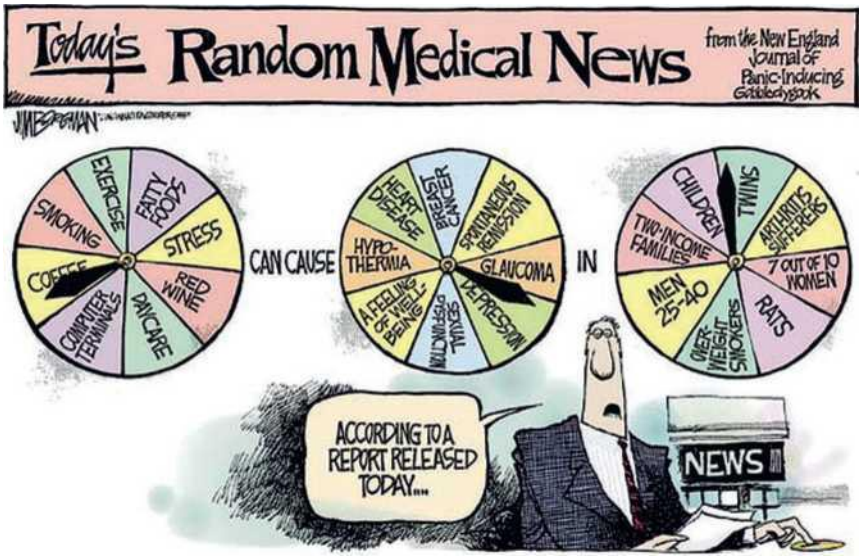


Fig. 20.4 One view of the seemingly endless stream of reported risks confronting the public. (JIM BORGMAN © Cincinnati Enquirer. Reprinted with permission of ANDREWS MCMEEL SYNDICATION. All rights reserved.)

Fig. 20.5 Dealing with scientific uncertainty. (Mischa Richter/The New Yorker Collection/The Cartoon Bank.)

O problemă suplimentară este că, în anii anteriori, descoperirile epidemiologice inițiale solitare sau controversele științifice au fost în general abordate și adesea rezolvate în cadrul comunității științifice înainte ca descoperirile să fie diseminate publicului. Astăzi, atât rapoartele inițiale neconfirmate, cât și controversele științifice sunt adesea difuzate în presă sau în mass-media populară (și din ce în ce mai mult în rețelele sociale) chiar înainte ca studiile să apară în reviste evaluate de colegi (Fig. 20.5). Dilema este că, deși îmbunătățirea educației publice și creșterea gradului de conștientizare a publicului cu privire la problemele științifice sunt lăudabile, nivelurile de anxietate sunt adesea ridicate în mod nejustificat de studii individuale care sunt raportate pe scară largă și adesea infirmate ulterior. Problema este exacerbată de o părtinire raportată în ziare împotriva

raportării rezultatelor unor studii care nu arată niciun efect. [20]

O incertitudine semnificativă este asociată cu constatările referitoare la anumite întrebări, cum ar fi dacă mamografia este benefică pentru femeile în vârstă de 40 de ani şi dacă testarea antigenului specific de prostată este benefică pentru bărbaţii cu cancer de prostată localizat. Confruntarea cu incertitudinea este dificilă – şi adesea dureroasă – pentru persoanele care se luptă să ia o decizie personală dacă să urmeze intervenţiile sugerate. Epidemiologii ar trebui să ajute publicul să înţeleagă incertitudinea şi să facă faţă provocării de a lua decizii în faţa unor informaţii echivoce şi incomplete.

O întrebare suplimentară este: în ce moment o creştere banală raportată a unui raport de risc, chiar dacă este semnificativă statistic, devine un risc semnificativ biologic care merită îngrijorarea publicului? Această întrebare se referă la problema generală a percepţiei publice asupra riscului. Aceste percepţii sunt reflectate în tabelele 20.1 şi 20.2 . Pentru multe dintre riscurile enumerate, gradul de îngrijorare a publicului şi schimbarea comportamentului nu par proporţionale cu amploarea riscului.

TABEL 20.1 Riscuri involuntare

Risc involuntar	Risc de deces per persoană pe an
Lovit de mașină (United state)	1 din 20.000
Lovit de mașină (United Regatul)	1 din 16.600
Inundații (Statele Unite ale Americii)	1 din 455.000
Cutremur (California)	1 din 588.000
Tornade (Vestul Mijlociu)	1 din 455.000
Lightning (Regatul Unit)	1 din 10 milioane
Avion în cădere (Statele Unite ale	1 din 10 milioane
Avioane în cădere (Regatul Unit)	1 din 50 de
Eliberare dintr-o centrală atomică	
La limita sitului (Statele Unite ale	1 din 10 milioane
La 1 km (Marea Britanie)	1 din 10 milioane
Inundarea unui dig (The Olanda)	1 din 10 milioane
Mușcături de creaturi veninoase (Regatul Unit)	1 din 5 milioane
leucemie	1 din 12.500
Gripa	1 din 5.000
Meteorit	1 la 100 de miliarde

De la Dinman BD. Realitatea și acceptarea riscului. *JAMA.* 1980;244:1226. Copyright 1980, Asociația Medicală Americană.

Dacă riscul absolut este scăzut, chiar dacă riscul relativ la indivizii expuşi este semnificativ crescut, riscul real pentru indivizii expuşi va fi totuşi foarte scăzut. Este interesant că publicul preferă adesea să abordeze problemele „fierbinte" (cum ar fi un risc raportat de alar în mere), pentru care dovezile pot fi slabe, ignorând în acelaşi timp factorii de risc bine stabiliţi, cum ar fi fumatul, consumul de alcool şi expunerea la soare, pentru care schimbările stilului de viaţă care depind de iniţiativa individuală sunt justificate în mod clar de dovezile disponibile.

Epidemiologii au o funcţie majoră în comunicarea - riscurilor pentru sănătate şi interpretarea datelor epidemiologice pentru non-epidemiologi; dacă epidemiologii nu participă la această activitate, aceasta va fi lăsată în seama altora cu mult mai puţină pregătire şi expertiză. Aceasta este o parte esenţială a procesului de elaborare a politicilor. Studiile asupra populaţiilor umane generează adesea constatări diferite, iar epidemiologii ezită adesea să tragă concluzii pe baza datelor existente. În mediile academice, epidemiologii pot critica proiectarea studiilor şi constatările acestora, iar refrenul tipic este de a recomanda cercetări suplimentare pentru a rezolva o problemă. Cu toate acestea, factorii de decizie politică care lucrează în prima linie nu au acest lux de întârziere – ei

TABEL 20.2 Riscuri voluntare

Risc voluntar	Risc de deces per persoană pe an
Fumatul: 20 de tigari/zi	1 din 200
Băutură: 1 sticlă de vin/zi	1 din 13.300
Fotbal, fotbal	1 din 25.500
Curse de automobile	1 din 1.000
Conducerea autovehiculelor (United Regatul)	1 din 5.900
Motociclism	1 din 50
Alpinism pe stâncă	1 din 7.150
Luarea de pilule contraceptive orale	1 din 5.000
Barca cu motor	1 din 5.900
Canotaj	1 din 100.000
Curse de cai	1 din 740
Box amator	1 din 2 milioane
Box profesionist	1 din 14.300
Schi	1 din 430.000
Sarcina (Regatul Unit)	1 din 4.350
Avort: legal < 12 săptămâni	1 din 50.000
Avort: legal > 14 săptămâni	1 din 5.900

De la Dinman BD. Realitatea și acceptarea riscului. *JAMA.* 1980;244:1226. Copyright 1980, Asociația Medicală Americană.

trebuie să ia decizii imediate (să reglementeze sau să nu reglementeze). Chiar şi o decizie de a nu reglementa în acest moment reprezintă o decizie de politică. În mod ideal, astfel de decizii ar trebui să valorifice rezultatele epidemiologice existente. Cu toate acestea, factorii de decizie politică nu pot acţiona într-un mod raţional, aşteptând constatările din studiile viitoare pentru a-şi direcţiona acţiunile cu privire la problemele actuale de sănătate stringente. Prin urmare, epidemiologii trebuie să tragă cele mai bune concluzii posibile pe baza datelor disponibile în prezent, realizând pe deplin că un studiu mai bun, sau chiar un studiu perfect, poate apărea mâine şi poate contrazice concluziile de astăzi.

Epidemiologii au mai multe roluri în procesul de elaborare a politicilor, inclusiv generarea şi interpretarea datelor, prezentarea opţiunilor de politică specifice care sunt în concordanţă cu datele, proiectarea impactului fiecărei opţiuni, dezvoltarea unor propuneri de politici specifice şi evaluarea efectelor politicilor după ce acestea au fost implementate. Un epidemiolog ar trebui să fie atât un cercetător, cât şi un avocat al unei politici specifice? Advocacy pentru o poziţie implică o pierdere a obiectivităţii şi a credibilităţii ştiinţifice? Sunt întrebări dificile, dar multe aspecte clare, precum pericolele pentru sănătate rezultate din fumatul de ţigări, au nevoie urgent de participarea epidemiologilor la lupta pentru eliminarea acestei surse de pericol pentru sănătatea publică. Întrebarea atunci este nu numai dacă este etic ca un epidemiolog să fie un avocat, ci dacă este etic ca un epidemiolog să *nu* fie un avocat atunci când dovezile riscului sunt atât de convingătoare. Astfel, epidemiologul trebuie să servească atât ca educator, cât şi ca cercetător. Eforturile educaţionale ale epidemiologului sunt îndreptate către multe populaţii ţintă, inclusiv alţi oameni de ştiinţă, alţi profesionişti din domeniul sănătăţii, legiuitori, factori de decizie, avocaţi, judecători şi public. Fiecare grup trebuie tratat diferit, în funcţie de nevoile sale specifice şi de obiectivele către care este îndreptat efortul educaţional. Epidemiologii trebuie să înveţe să lucreze cu mass-media, inclusiv radio, televiziune, reviste şi ziare şi, din ce în ce mai mult, cu reţelele sociale, pentru a-şi continua eforturile educaţionale. Epidemiologii ar trebui, de asemenea, să se familiarizeze cu ceea ce se ştie despre modul în care riscurile sunt percepute de către pacienţi, furnizorii de servicii medicale şi publicul larg, astfel încât să poată ajuta aceste grupuri să se ocupe de constatările studiilor epidemiologice şi cu implicaţiile acestora pentru măsurile preventive, inclusiv schimbările stilului de viaţă. [21]

Concluzie

Problemele etice şi profesionale cu care se confruntă epidemiologia se referă în primul rând la obligaţiile epidemiologilor faţă de participanţii la studiile lor epidemiologice, precum şi la provocarea generală a unei discipline care se află la interfaţa ştiinţei şi politicii publice. Problemele sunt complexe, adesea subtile şi fără răspunsuri directe simple. Având în vedere poziţia esenţială a epidemiologiei în dezvoltarea politicii atât clinice, cât şi de sănătate publică şi implicaţiile acesteia pentru reglementarea mediului , schimbările individuale ale stilului de viaţă şi schimbările rapide în practica clinică, constatările din studiile epidemiologice atrag atenţia pe scară largă şi o vizibilitate publică ridicată. Pe măsură ce epidemiologie abordează noi întrebări în viitor, dilemele etice şi profesionale cu care se confruntă disciplina vor continua, de asemenea, să evolueze. Este esenţial ca dialogul să continue între epidemiologi şi cei care folosesc rezultatele studiilor epidemiologice, inclusiv medicii şi factorii de decizie politică, precum şi publicul care va fi afectat de noile politici de sănătate şi prevenire.

REFERINȚE

1. Citat în Strong WS. Drepturi de autor într-o perioadă de schimbare. *J Electronic Pub.* 1999;4(3): http://quod.lib.umich.edu/j/jep/3336451.0004.302/- -copyright-in-a-time-of-change?rgn = main;view = fulltext . Accesat 20 august 2013.
2. Brandeis L. *Opinie disidentă în* Olmstead v. United States , *211 US 438* (1928).
3. Gordis L, Gold E. Confidenţialitate, confidenţialitate şi utilizarea dosarelor medicale în cercetare. *Ştiinţă.* 1980;207:153-156.
4. *Raportul Comisiei de studiu privind protecţia vieţii private: confidenţialitatea personală într-o societate informaţională.* Washington, DC, Imprimeria Guvernului SUA, 1977.
5. *Legea privind portabilitatea şi responsabilitatea asigurărilor de sănătate din 1996.* Pub. L. Nr 104-191, 110 Stat. 1936 (1996).
6. Centre pentru Controlul şi Prevenirea Bolilor. Regula de confidenţialitate HIPAA şi sănătate publică: îndrumări de la CDC şi Departamentul de Sănătate şi Servicii Umane din SUA. *MMWR* . 2003;52(suppl): 1-20.
7. Gostin LO. Confidenţialitatea informaţiilor naţionale de sănătate: reglementări în temeiul Legii privind portabilitatea şi responsabilitatea asigurărilor de sănătate. *JAMA* . 2001;285:3015-3021.
8. Gostin LO, Hodge JG Jr. Confidenţialitate personală şi bunuri comune: un cadru. *Minn Law Rev.* 2002;86:1439-1480.
9. Kulynych J, Korn D. Noua regulă federală de confidenţialitate medicală. *N Engl J Med.* 2002;347:1133-1134.
10. Kaufman JS, Cooper RS. Cursa în epidemiologie: instrumente noi, probleme vechi. *Ann Epidemiol.* 2008;18(2):119-123.

11. Bhopal R, Donaldson L. Alb, european, occidental, caucazian sau ce? Etichetare inadecvată în cercetările privind rasa, etnia și sănătatea. *Am J Sănătate Publică*. 1998;88:1303-1307.
12. Studiile ADN-ului Marshall E. contestă sensul rasei. *Știință*. 1998;282:654-655.
13. Fullilove MT. Abandonarea „rasei" ca variabilă în cercetarea în domeniul sănătății publice – o idee al cărei timp a venit. *Am J Sănătate Publică*. 1998;88:1297-1298.
14. Senior PA, Bhopal R. Etnia ca variabilă în cercetarea epidemiologică. *BMJ*. 1994;309:327-330.
15. Bhopal R. Este cercetarea în domeniul etnicității și sănătății, rasistă, nesănătoasă sau știință importantă? *BMJ*. 1997;314:1751-1756.
16. Rosenberg HM, Maurer KD, Sorlie PD și colab. Calitatea ratelor de deces după rasă și origine hispanica: un rezumat al cercetărilor actuale, 1999. Centrul Național pentru Statistică în Sănătate. *Statul Sănătății Vitale*. 1999;2(128):1-13.
17. Moubarac JC. Probleme persistente legate de rasă și etnie în cercetarea în domeniul sănătății publice și al epidemiologiei. *Rev Saude Publica*. 2013;47(1):104-115.
18. Doyle AC. Silver Blaze. În: *Sherlock Holmes complet*. New York: Doubleday; 1930.
19. Taubes G. Epidemiologia își înfruntă limitele. *Știință*. 1995;269:164-169.
20. Koren G, Klein N. Prejudecăți împotriva studiilor negative în rapoartele din ziare de cercetare medicală. *JAMA*. 1991;13:1824-1826.
21. Klein MP, Stefanek ME. Elicitarea și comunicarea riscului de cancer : lecții din psihologia percepției riscului. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:147-167.

Răspunsuri la întrebările de revizuire

Notă pentru cititor: Pentru a găsi argumente complete pentru toate opțiunile de răspuns, vă rugăm să accesați http://www.studentconsult.com și activați/accesați versiunea online completă a cărții și conținutul auxiliar.

Capitolul 1

Fără întrebări de revizuire.

Capitolul 2

1. b
2. o
3. b
4. d
5. c
6. c

Capitolul 3

1. e
2. 10%
3. c
4. c
5. d
6. b
7. c
8. c
9. d
10. d

Capitolul 4

1. 5/1.000
2. 30%
3. e
4. b
5. b
6. o
7. 2,5 sau 250
8. d
9. c
10. d
11. 9,6/1.000
12. e
13. d
14. o
15. b

Capitolul 5

1. 72,0%
2. 84,0%
3. 69,2%
4. d
5. d
6. b
7. 3,3%
8. b
9. 70,0%
10. 57,1%
11. 0,4
12. b

Capitolul 6

Răspunsurile la întrebările de la 6 la 8 se bazează pe calcularea și completarea tabelului furnizat (după cum se arată mai târziu în această secțiune).

1. 54,8%
2. c
3. c
4. b
5. c
6. 0,982 sau 98,2%
7. 0,006 sau 0,6%
8. c
9. o
10. b

Capitolul 7

1. c
2. o
3. c
4. b
5. c
6. d
7. e
8. d
9. c
10. c
11. c

Capitolul 8

1. d
2. o
3. c
4. o
5. c
6. d
7. b

Capitolul 9

Fără întrebări de revizuire.

Capitolele 10 și 11

1. e
2. e
3. c
4. b
5. b
6. o
7. c
8. 57
9. 9a. b
   9b. c
   9c. e
   9d. d
   9e. o
10. 0,67
11. 43

Capitolul 12

1. 15.3
2. d
3. e
4. e
5. 4.5
6. 6.3
7. 1:7 (0,143)
8. e
9. e
10. 1,94
11. 1,50
12. Șansele de apariție a cancerului de prostată sunt cu 50% mai mari în rândul utilizatorilor care nu au consumat niciodată aspirina, comparativ cu cei care au consumat vreodată aspirina.
13. b

Capitolul 13

1. b
2. 27,5/1.000
3. 84,6%
4. 3,6/1.000
5. 78,3%

Capitolul 14

1. c
2. o
3. e
4. b
5. d

Capitolul 15

1. e
2. c
3. c
4. 12
5. 18.7
6. 9
7. 6.2
8. d
9. b

Capitolul 16

1. c
2. c
3. b
4. b
5. c

Capitolul 17

1. b
2. b
3. o
4. d
5. d

Capitolul 18

1. a
2. a
3. b
4. c
5. b
6. c
7. b
8. c

Capitolele 19 și 20

Fără întrebări de

Pentru întrebările de la 6 la 8 in Capitolul 6 :

Supraviețuirea pacienților cu SIDA în urma diagnosticului

(1) Interval Din Început Tratament (Luni)	(2) În viaţă la Început de Interval	(3) A murit În timpul Interval	(4) S-a retras În timpul Interval	(5) Eficient Număr Expus la Risc de Murind în Interval: Col (2) - ½ [Col (4)]	(6) Proporţie Cine a murit În timpul Interval: Col (3) / Col (5)	(7) Proporţie Cine nu a Mor în Interval: 1 - Col (6)	(8) Cumulativ Proporţie Cine a De la Înscriere la Sfârşitul Interval: Cumulativ Supravieţuir
x	*eu x*	*d x*	*W x*	*l'x*	*q x*	*P x*	*P x*
1-12	248	96	27	234,5	0,4094	0,5906	0,5906
13-24	125	55	13	118,5	0,4641	0,5359	0,3165
25-36	57	55	2	56,0	0,9821	0,0179	0,0057

Index

Numerele paginilor urmate de „f" indică cifre, „ *t* " indică tabele și „ *b* " indică casete.

O

Avort, cancer mamar și , 294, 294 *t*
Risc absolut , 240
Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) , 34-35, 77-78, 81 *f*
Supraveghere activă , 42
Gastroenterita acută , 26 , 27 *f*
Leucemie limfocitară acută, expunere prenatală la gripă și , 151-152, 151 *t*
Ajustare , 296-297
direct , 82-84, 82 *t*
indirect , 84-85
Studii de adopție , 312-313, 314 *t*
Aflatoxină , 304, 304 *t*
Vârsta, mortalitatea și 80 de ani
Rata de mortalitate ajustată în funcție de vârstă , 83 , 339, 339 *f* -340 *f*
Rata mortalității specifice vârstei , 68 , 83 , 277 *f*
SIDA. *Vezi* Sindromul imunodeficienței dobândite
Poluarea aerului, infarctul miocardic și , 172 , 173 *f*
Abuzul de alcool , 281-282 , 282 *f*
Tractul alimentar , 21
Alele , 328 *t* -331 *t*
a 219 *t*
Scleroza laterală amiotrofică , 170-171
Dovezi anecdotice , 392-393
Anencephal y, 108 , 109 *f*
Rata anuală de mortalitate , 68
Modificare procentuală anuală (APC) , 58 *f*
Chirurgie artroscopică a genunchiului pentru osteoartrita , 231-232 , *232f*
Meningita aseptică , 34-35, 34 *f*
Evaluare
doză-răspuns , 384-385
risc , 384-387
definiția lui , 384
probleme metodologice care afectează , 385
pași implicați în , 384-385
Studii de asociere , 318-320
Asociații
linii directoare pentru judecată , 276-280, 276 *b*
real , 271, 271 *f* -272 *f* specificitatea , 279
fals , 271
Cancer *(continuare)*
avorturi induse și , 294, 294 *t* metastatice, efecte de sprijin psihosocial asupra supraviețuirii pacienților cu , 233-234, *233f-234f*
rate de mortalitate pentru , 16, 16 *f* , 66, 75 *f* -
tipuri de , 271-274
Astm , 53-54
Rata de atac , 32 , 37 *b* , 38 *t* , 50-51
Risc atribuibil
calculul lui 259
definiția lui , 259
descrierea , 300
pentru grupul expus , 259-261 , 260 *f* , 266 *t*
populație , 261-262 , 266 *t* risc relativ *versus* , 264-266
schema schematică a , 261 *f*
Autism , 328 *t* -331 *t*
Autonomie , 399-400
Dominanța autozomală , 328 *t* -331 *t*
Tulburări autosomale dominante , 317-318 , 318 *f*
Tulburări autosomale recesive , 317-318 , 319 *f*
Mortalitatea evitabilă , 341

B

Vaccinarea Bacil Calmette-Guerin , 201, 201 *t*
Risc de fond , 259-260
Proiectare înainte-după, pentru evaluările serviciilor de sănătate , 344-345
Beneficență , 397-399
Controlul celui mai bun prieten , 162
p , 219 *t*
Părtinire
în studiile caz-control
informatii , 165-167 , 166 *t* -167 *t* selectie , 159-160
în studii de cohortă , 185-186
definiția lui , 289
excludere , 291
în evaluările serviciilor de sănătate folosind date de grup , 339-340
informații , 292-294
în studii caz-control , 165-167 , 166 *t* -167 *t*
în studii de cohortă , 186 descriere a , 292
tipuri de f , 293 *b*
timp de livrare , 360-361, 360 *f* , 362 *f* clasificare
greșită , 292 , 363 supradiagnostic , 363 , 364 *f*
potențial , 404 publicație , 234, 390

Prejudecăți *(continuare)*
76 *f*
prevenirea, folosind tamoxifen , 230-231, 230 *f* -231 *f* deficit de progesteron și , 182-183 , 183 *f*
screening pentru , 367-370 , 368 *f* rate de supraviețuire , 367 *f*
reamintire , 166-167 , 293
sesizare , 358-359 , 359 *f*
raportare , 293 selecție
în studii caz-control , 159-160
în studiile de cohortă , 185 definiția lui , 289
exemplu de , 214, 290 părtinire de excludere , 291 distorsiunea timpului de realizare , 360-361, 360 *f* , 362 *f* eșantionare părtinită în funcție de lungime , 359-360, 359 *f* -360 *f*
bias de supradiagnostic , 363 , 364 *f* bias de
referire , 358-359 , 359 *f* selectarea subiecților pentru un studiu *versus* , 290 supraveghere , 293
dorință , 293
Curba bimodală , 94
Plauzibilitatea biologică , 277
Biomarkeri , 387, 387 *f*
Bioterorism, variola folosită ca , 13-14 Moartea Neagră , 29 de ani
Orbitor , 206
Borrelia burgdorferi , 35
Tumori cerebrale , 169, 169 *f* -170 *f*
BRCA1 , 313-314
BRCA2 , 313-314
Cancer mamar
mortalitate pe cinci ani pentru , 366, 366 *f* rate de incidență de , 50 *f* , 75 *f* -76 *f* avorturi induse și , 294, 294 *t* metastatic, efecte de sprijin psihosocial asupra supraviețuirii pacienților cu , 233-234, 233 *f* -234 *f*
rate de mortalitate pentru , 16, 16 *f* , 66, 75 *f* -76 *f* prevenirea, folosind tamoxifen , 230-231, 230 *f* -231 *f*
deficit de progesteron și , 182-183 , 183 *f*
screening for , 367-370 , 368 *f*
rate de supraviețuire , 367 *f*

C

Cancer
sanului
mortalitate pe cinci ani pentru , 366, 366 *f*
rate de incidență de , 50 *f* , 75 *f* -76 *f*

cervical , 81 *f* , 165-166 , 357 *f* , 370-371 controale pentru, recomandările Societății Americane de Cancer pentru , *374b* colon , 50 *f* , 361, 361 *f* ficat , 304 *t* plămân , 50 *f*
incidența de , 49-50
rate de mortalitate pentru , 16, 16 *f* , 66, 68,

278 *f* , 297-298 , 298 *f*
expunerea la radiații și , 303 *t* fumat și , 16, 158-159 , 159 *t* , 162-163 , 265 *t* , 277 , 279 *f* , 297 *f* , 297 *t* , 302 *t* -303 *t*
rate de mortalitate pentru r , 65 , 66 *f* -67 *f* oral , 302 *t* -303 *t*
pancreatic, consumul de cafea și , 163, 163 *t* -164 *t* , 164 *f* -165 *f* , 271, 272 *f* , 295 *f*
papilar y, 75-76, 78 *f* prostată , 50 *f* piele, rate de incidență a , 50 *f* celule scuamoase, fumatul de țigară și , 321 , 322 *f*
stomac , 280-281 , 313 , 314 *t* , 315 *f* tiroida , 50 *f* , 75-76, 77 *f* -78 *f* tuberculoza si , 160, 160 *t* uterin
rate de incidență ale , 50 *f* rate de mortalitate pentru , 66 gena candidată , 328 *t* -331 *t* Carrie r , 23 , 328 *t* -331 *t* Screeningul purtătorilor , 328 *t* -331 *t* Rapoarte de caz , 149-150 Seria de cazuri , 149-150 , 199 Studiu de caz y, 199 Studii de caz-cohortă , 189 , 190 *f* Perechi caz-control , 251 Studii caz-control
prejudecăți în
informatii , 165-167 , 166 *t* -167 *t* selectie , 159-167
design cu încrucișare a carcasei , 172-174 , 173 *f*
cazuri folosite în
Studii caz-control *(Continuare)* definiția , 157-174 spitalizat , 161 incident , 159-160 prevalentă , 159-160 caracteristici ale , 195 *t* consumul de cafea și cancerul pancreatic , 163, 163 *t* -164 *t* , 164 *f* -165 *f* studii de cohortă *versus* , 158-159 , 193-194 , 194 *f* , 196 *f* controale utilizate în cel mai bun prieten , 162 definiția f , 157-174 persoane internate ca , 162-163, 162 *f* , 169 multiplu , 169-171 cartier , 161 persoane neinterizate ca , 161-162 probleme în , 163-165 selecția , 160-165 surse de , 161-165 definiția , 174 *t* , 270 design de , 157-159, 157 *f* , 158 *t* , 171 *f* , 241 *f* , 365 *f* exemplu de , 158 *t* evaluări ale serviciilor de sănătate folosind , 350 indicații pentru , 171 *f* prejudecăți informaționale în , 165-167 , 166 *t* -167 *t* perechi potrivite , 251-253 , 252 *f* -253 *f* , 291 *t* potrivire , 167-169 definiția lui , 167 grupa , 167-168 individuale , 168-169 controale multiple utilizate în , 169-171 imbricat , 194 cote în , 243 *t* , 245-248 , 246 *t* , 247 *f* reamintire
părtinire asociată cu , 166-167 limitări în , 165-166 probleme de , 165-167 evaluările testelor de screening folosind , 363-364 prejudecăți de selecție în , 159-160 Design cu încrucișare a carcasei , 172-174 , 173 *f* Studiu de încrucișare a cazului y, 172 , 173 *f* Caz fatal , 69 pentru cancerul de sân , 366, 366 *f* calculul f , 69 definiția lui , 125 rata mortalității *versus* , 69 *b* expresia prognosticului folosind g , 125 Inferențe cauzale , 289-306 vârsta de debut a consumului de alcool și durata de viață a abuzului de alcool , 281-282 , 282 *f*
Inferențe cauzale *(continuare)*
părtinire. *Vezi* Bias
confuzie , 271-272, 294-299 , 295 *f* -296 *f* , 295 *t* -296 *t* , 296 *b* exemple de , 280-282 , 281 *b* , 282 *f*
interacțiune , 299-304, 299 *t* -302 t modificări ale ghidurilor pentru , 282-286 , 283 *t* , 284 *b*
ulcer peptic și cancer gastric în legătură cu infecția *cu Helicobacter pylori* , 280-281, 280 *f* , 281 *b*
Relații cauzale
dovezi pentru r , 275-276
necesar și suficient , 274, 274 *dacă* este necesar, dar nu suficient , 274-275 , 275 *f*
nici suficient, nici necesar , 275, 275 *f* -276 *f*
suficient, dar nu necesar , 275, 275 *f*
cauzalitate. *Vezi și* Etiologie
plauzibilitatea biologică , 277
încetarea expunerii , 278 luarea în considerare a explicațiilor alternative , 277-278
consecvența cu alte cunoștințe , 278 derivarea inferențelor , 269-288 direct , 274, 274 *f*
relația doză-răspuns , 277 linii directoare pentru judecată , 276-280, 276 *b*
indirect , 274, 274 *f*
postulatele lui Koch pentru , 275-276
asocieri observate ca cauzale , 276-280, 276 *b*
replicarea constatărilor , 277 specificitatea asocierii , 279 puterea asocierii , 277 relație temporală , 276, 276 *f*
Rata mortalității specifice cauzei , 68
Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC) , 403
Cancer de col uterin , 81 *f* , 165-166 , 357 *f* , 370-371
Chapin, Carol al V-lea , 334
Accident de la Cernobîl , 45, 45 *f*
Febra naturii r , 9-12 , 11 *f* , 12 *t* Copii
studii de cohortă care investighează sănătatea și boala în , 183-185 , 184 *f*
principalele cauze de deces în , 68 *f* leucemie în , 137, 137 *f* -138 *f*
Childs, B. , 323-324
Holera , 3, 3 *f* , 14-16, 14 *t* -15 *t* , 397 Cromozom , 328 *t* -331 *t*
Boala cronică de rinichi, prevalența , 156 , 157 *f*
Fumatul de țigări , 16
studiu de cohortă de , 178, 179 *t*
boală coronariană și , 158, 158 *t* , 243, 243 *t* , 262 , 263 *t* , 264 , *265t* cancer esofagian și , 298 / , 299
cancer pulmonar și , 158-159 , 159 *t* , 162-163 , 265 *t* , 277 , 279 / , 297 / , 297 *t* , 302 *t* -303 *t*
matern , 272 / -273 / cancer cu celule scuamoase și , 321 , 322 / Circumcizia , 166, 166 *t* Sistem de clasificare , 57 / Boală clinică , 21-23 Practica clinica , 7, 7 / -8 / Consumul de cafea, cancerul pancreatic și , 163, 163 *t* -164 *t* , 164 / -165 / , 271, 272 / , 295 /
Efect de cohortă , 85-86, 85 *t* -86 *t* Studii de cohortă , 178-192, 179 /
părtinire în , 185-186
cancer mamar și deficit de progesteron , 182-183 , 183 / studii caz-control *versus* , 158-159 , 187-190, 187 / , 193-194 , 194 / , 196 / sănătatea și boala copilăriei , 183-185 , 184 /
Studiu perinatal colaborativ , 184 concomitent , 180
definiția lui , 174 *t* , 270-271 design de , 178-179, 179 / , 179 *t* , 186 / , 241 /
exemple de , 181-183 , 182 *t*
perioada de urmărire pentru , 181
Studiul Framingham , 181-182 , 244 istoric , 181
distorsiuni de informare în , 186 studii de caz-control imbricate , 187-189 , 188 / -189 /
nerandomizat , 347 / -348 / , 365 / cote în , 243 *t* , 246-248 , 247 / probleme asociate cu , 181, 181 /
prospectiv , 174 *t* , 181, 181 / , 195 *t* studii randomizate *versus* , 186 calcule de risc relativ , 243-245, 243 *t* retrospectivă , 158-159, 174 *t* , 181, 181 / , 195 *t*
prejudecăți de selecție în , 185
de fumat și boli coronariene , 178, 179 *t*
populații de studiu , 179-180, 179 / -180 / tipuri de , 180-181, 180 / neechivalat , 250-251, 250 / , 251 *t* Studiu perinatal colaborativ , 184 Cancer de colon , 50 / , 361, 361 / Proiecte combinate, pentru evaluările serviciilor de sănătate , 348-350, 348 / Expunerea vehiculului comun , 26 Sănătatea comunitară , 3-5
Cercetare comparativă de eficacitate , 226 Boli complexe , 308-313, 328 *t* -331 *t* Rata de concordanță, la gemeni , 310, 310 / -312 / Perechi concordante , 251
Studiu de cohortă concurent , 180
Confidențialitate , 399-401 , 400 / Conflict de interese , 403-404 Confuzie , 271-272, 294-299 , 295 / -296 / , 295 *t* -296 *t* , *296b*
Contaminare continuă , 26 Teste cu variabile continue , 97-99 , 98 / controale
cel mai bun prieten , 162 definiția lui , 157-174
istoric , 200 persoane internate ca , 162-163, 162 / , 169
multiplu , 169-171 cartier , 161 persoane neinterizate ca , 161-162 probleme în , 163-165
selecția de , 160-165
simultan nerandomizat , 200-201 surse de , 161-165
Proiectul de medicamente coronariene , 213, 213 *t* -214 *t* Boala coronariană , 229
nivelurile de colesterol și , 244 *t* , 272, 272 /
studiu transversal al , 154 incidența cumulativă a , 383 / hipertensiune arterială și , 380, 380 / -381 / infarct miocardic , 245 / fumatul și
studiu caz-control al , 158, 158 *t* studiu de cohortă al , 178, 179 *t* , 243, 243 *t* , 263 *t* , 264 , 265 *t*
Eficiența costurilor , 373
Analiza cost-beneficiu, a testelor de screening ,

373-374
Tribunale , 390-391
Cowpox , 13-14 Crenezumab , 18-19
Criterii , 286
Punct critic , 356 , 357 /
Studii crossover , 208-211, 210 / planificat , 208, 209 / neplanificat , 208-211, 210 /
Raportul dintre produse încrucișate , 248
Studii transversale , 154-157 , 155 /, 174 *t*
Vietă în secțiune transversală , 85-86 Încrucișare , 36-38, 38 *t*
Mortalitate brută , 80-82 Nivel limită , 97 , 99
fibroza chistica , 319 /

D

DALY. *Consultați* Anul de viață ajustat în funcție de dizabilități
Date
acces la , 401-402
grup , 337-341, 337 / prejudecăți în , 339-340
dezavantaje ale , 338 rezultatele cercetării , 338-339 utilizarea îngrijirii prenatale , 339
individ , 341-350
Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals , 391
Decese)
modificări în definiția lui , 77-78
codificarea , 76-77
cauze principale ale , 67 /, 265 / cauza de bază a , 76
Certificat de deces , 76, 78 *b* , 79 /-80 /
Rata mortalității , 17 /. *Vezi și* Rata(e) de mortalitate
Populație definită , 223
Ștergere , 328 *t* -331 *t*
Demența, proporția de prevalență a , 55-56 , 57 /
Numitori, probleme cu , 56-58 Determinanți ai susceptibilității , 378 Țări în curs de dezvoltare
apariția bolii în , 3-5
supraveghere în , 42-43
Diabet zaharat
rate de mortalitate pentru , 80 /
teste de screening pentru , 99 , 100 /
Diagnostic
metode de , 124
abordare bazată pe populație pentru , 6-7
confirmare tisulară pentru , 124
Teste de diagnosticare, validitate și fiabilitate ale , 94-122
Boală diareică , 34-35
Teste de screening dihotomice , 95-97 , 97 *t* , 101 /
Clasificare greșită diferențială , 292
Rechemare diferențială , 167
Ajustare directă a vârstei , 82-84, 82 *t*
Cauzalitate directă , 274, 274 /
Transmisie directă , 20 , 21 *b* An de viață ajustat în funcție de dizabilități (DALY) , 87 , 88 *t* Rata de discordanță, la gemeni , 310
Perechi discordante , 251
Boala
debut biologic al , 123
clinic , 21-23 , 355-356
faza preclinica detectabila a , 356 distributie a , 35
detectarea precoce a expunerii , 353-354 , 374
și, asocierea între , 178, 179 /, 241-242 , 270 /, 299
factori care cauzează , 20 , 21 *t*
Boala *(continuare)*
povara viitoare a , 87-89 , 88 / conceptul „iceberg" de , 21-22 , 22 / incidența. *Consultați* Rata de incidență
latent , 23
măsuri pentru evaluarea impactului , 86-89
teoria miasmatică a , 14
istoria naturală a , 123-146 , 354-357 , 355 /
nonclinic , 23
apariția , 32-36 , 65-93 , 89 / focare de , 26
periodicitate de , 34-35
persisten t , 23
preclinic , 23 , 355-356 , 356 /, 359 prevalența , 51-55. *Vezi și* Prevenirea prevalenței. *Vezi* progresia prevenirii , 43-44 , 44 /, 357-358
severitatea , 22-23 , 23 / stadiile, la nivel individual și populație , 43-44, 43 /
subclinic , 21-23
transmisie , 20-40
suprafețe corporale , 21 , 22 / direct , 20 , *21b*
picătură t , 21 / indirect , 20 , 21 *b* prezentare generală a , 20 , 41
Bolnav (cazuri) și neboli (martori) în studiul caz-control , 196 / *în* studiul de cohortă , 194 /
Rata mortalității specifice bolii , 68 Distribuție, bimodală , 94
Gemeni dizigoți , 310, 312 *1*
ADN (acid dezoxiribonucleic) , 328 *t* -331 *t*
secvențierea ADN , 328 *t* -331 *t*
Doll, Richard , 158-159
Dominant, definiția lui , 328 *t* -331 *t*
Donne, John , 395
Evaluarea doză-răspuns , 384-385 Relația doză-răspuns , 277 , 345 Dublu orb , 207-208
sindromul Down , 108 , 109 /
Intrări , 213
transmisie picături , 21 /
Abandonări , 213 , 226
Ulcere duodenale , 281 *b*

E

Eroare ecologică , 150-151
Studii ecologice
descrierea , 150-154, 152 /
a serviciilor de sănătate , 340-341, 342 *b*
Eficacitatea
în evaluările serviciilor de sănătate , 335
a programelor de screening , 354 *b*
Eficacitate , 335
calcul de , 222
eficacitate *versus* , 222
Eficiența, în evaluările serviciilor de sănătate , 335
Câmpuri electromagnetice , 386
Fișă medicală electronică (EMR) , 396
Încorporarea, avantajele, studiul caz-control , 189-190
EMR. *Vezi* Fișă medicală electronică
Endemic , 23-26 , 24 /
Factori de mediu, factor genetic și , 307-328 , 320 /, 321 *t* , 322 /
Fumul de tutun din mediu , 16
Test imunosorbent legat de enzime , 372
Sindromul eozinofilie-mialgie , 278, 278 /
Epidemie , 23-26 , 24 /
curba , 31
Abordare epidemiologică, în evaluarea screening , 353-376
Proiecte de studii epidemiologice , 309
Supravegherea epidemiologică. *Vezi* Supraveghere
Tranziție epidemiologică , 89 /
Triada epidemiologică , 20 , 21 /
Epidemiologie , 397
apropiere de , 7-9 , 9 /
practica clinica si , 7, 7 /-8 / în instanțele de judecată , 390-391 definiția lui , 2
date descriptive , 8, 8 / probleme etice în , 396-397 molecular , 386-387 obiective ale , 2-5 , 397
prevenire și d , 377-379 , 378 /-379 /. *Vezi și* Prevenire
și politică publică , 377-394
rolul lui , 377
model tradițional de factor de risc de , 378, 378 /
Disfuncția erectilă, prevalența , 156, 156 /
Agenți de stimulare a eritropoiezei (ESA) , 24, 24 /-25 /
Cancer esofagian, fumat și , 298 /, 299
Probleme etice
descrierea , 396-397
în epidemiologie , 395-408 studii randomizate , 235
Etnia y, 402-403
Etiologia bolii. *Vezi, de asemenea,* Abordări cauzate pentru studiul , 269-271 descrierea , 2 studii epidemiologice ale , 336 , 337 / în populații , 270-271, 270 /-271 /
Dovezi, anecdotice , 392-393
Exces de risc , 241 *t* -242 *t* Prejudecata de excludere , 291 Grupul expus și grupul neexpus, studii de cohortă , 193 , 194 /, 196 /
Expuneri
evaluare , 385-387
surse de date despre , 385 *b*
boala si, asociere intre , 178, 179 /, 241-242 , 270

/ , 299 macromediu , 379 micromediu , 379, 379 / Valabilitate externă, a studiului randomizat , 223-224 , 224 / , 290

F

Factorul V Mutaţia Leiden , 320-321 Design factorial , 211, 211 / -212 / False negative , 96 , 99 Fals pozitive , 96-97 , 99 Convulsii febrile , 142 *Feminine Forever* , 382 **a** -Fetoprotein , 108 , 109 / Constatări, interpretarea , 404-407 , 405 / , 406 *t* Rude de gradul I, risc de îmbolnăvire în , 317 Supravieţuire la cinci ani , 126-128, 126 / -128 / , 361-363 Fluor , 9 , 10 / Urmărire , 134-135
pentru studii de cohortă , 181 Boli legate de alimente
rata de atac , 50-51
principalele cauze ale , 26
evaluări de risc , 241, 241 *t* Rata de atac specifică alimentelor , 32 , 37 *b* Framingham Stud y, 181-182 , 244 Gemeni fraterni , 328 *t* -331 *t* Frost, Wade Hampton , 333 Testul Frye , 390-391

G

Galton, Francis , 197
Gastroenterita acuta , 26 , 27 / Gene , 328 *t* -331 *t* Interacţiunea genelor cu mediul , 328 *t* -331 *t* Maparea genelor , 328 *t* -331 *t* Generalizare , 223-224 , 224 / , 290, 338
Consiliere genetică , 328 *t* -331 *t* Epidemiologie genetică , 328 *t* -331 *t*
Factori genetici
studii de adopţie , 312-313, 314 *t* studii de asociere , 318-320
boli complexe , 308-313 factori de mediu si , 307-328 , 320 / , 321 *t* , 322 /

Factori genetici *(continuare)*
studii de familie studii de adopţie , 312-313, 314 *t* analiza legăturii în , 317-320, 317 / -319 /
studii migrante , 314-316 , 314 *t* , 316 *t* medicina de precizie , 322-323 perspective , 323-324 , 324 / genetica traditionala , 307-308 studii gemene , 309-312 , 310 / -312 / , 310 *t* -311 *t*
Hartă genetică , 328 *t* -331 *t*
Markeri genetici , 316-317, 328 *t* -331 *t* Screening genetic , 328 *t* -331 *t* Genom , 328 *t* -331 *t*
Studii de asociere la nivelul genomului (GWAS) , 328 *t* -331 *t*
Genomica , 328 *t* -331 *t* Genotip , 328 *t* -331 *t*
Sistemul de informaţii geografice , 61-62, 61 / Linia germinativă , 328 *t* -331 *t*
Standard de aur , 95-96 Gonoree , 32 , 33 / Grupa A **p** -faringită streptococică hemolitică , 37
Date de grup, în evaluările serviciilor de sănătate , 337-341, 337 / prejudecăţi în , 339-340 dezavantajele , 338 rezultatele cercetării , 338-339 utilizarea îngrijirii prenatale , 339 Potrivire de grup , 167-168 Sindromul Guillain-Barre , 171

H

Virusul H5N1 , 24-25 , 25 / Identificarea pericolelor , 384 Asistenţă medicală asociată (HCA) , 55 , 56 / , 56 *t* Indicatori de sănătate , 341 , 342*b*
Studiul planului de asigurări de sănătate , 364-365 , 365 / , 367 / -368 /
Portabilitatea asigurărilor de sănătate şi Actul de responsabilitate din 1996 , 401
Evaluări ale serviciilor de sănătate , 333-352 mortalitate evitabilă , 341 proiectare înainte-după , 344-345 studii caz-control , 350 modele combinate , 348-350, 348 / cel mai devreme , 334 / eficacitate , 335 eficacitate , 335 eficienţă , 335 studii epidemiologice ale , 336 date de grup , 337-341, 337 / prejudecăţi în , 339-340 dezavantaje ale , 338

Evaluările serviciilor de sănătate *(Continuare)* rezultatele cercetării , 338-339 utilizarea îngrijirii prenatale , 339 date individuale , 341-350 măsuri de rezultat , 335-336 , 336 *b* studii de rezultat , 335 studii de proces , 334-335 program-fără proiectare program , 345-346, 345 *t* , 346 /
modele randomizate , 342-344 , 343 /
Indicatori de sănătate pentru Oameni sănătoşi 2020 , 342 *b*
Studiu de înlocuire a inimii şi a estrogenului/progesteronului (HERS) , 383
Helicobacter pylori , 280-281, 280 / , 281 *b* , 395
Henderson, DA , 13-14, 13 /
Hepatita C, prevalenţa , 153 , 154 / Carcinom hepatocelular , 322 Imunitate de turmă , 27-28 , 28 /
EI. *Vezi* Inima şi Estrogen/Progesteron Studiu de înlocuire
Heterozigot, definiţie , 328 *t* -331 *t* Abordare cu risc ridicat , 6-7
Hill, Austin Bradford , 279
Hipocrate , 399
Studiu istoric de cohortă , 181
Controale istorice , 200
HIV *Vezi* Virusul imunodeficienţei umane
Homozigot, definiţia , 328 *t* -331 *t* Terapia de substituţie hormonală (HRT) , 382 , 383 /
Iniţiativa pentru sănătatea femeilor , 383, 383 /
Date spital, limitări ale , 58, 58 *b* Controale spitalizate, pentru studii caz-control , 162-163, 162 / , 169
HPV. *Vezi* papilomavirus uman
HRT. *Consultaţi* Terapia de substituţie hormonală
Probleme de confidenţialitate privind virusul imunodeficienţei umane (HIV) , 397 în ţările industrializate , 3-5 date de mortalitate , 73-74
Truvada pentru , 18
Virusul papiloma uman (HPV) , 395
Hipertensiune arterială , 380, 380 / -381 /
Detectarea şi urmărirea hipertensiunii arteriale Program , 227-229 , 228 / , 228 *t*
Histerectomie , 57-58 , 58 /

eu

Gemeni identici , 328 *t* -331 *t* Identificare, pericol , 384
Imunitatea y, 26-27
turma , 27-28 , 28 /
Vaccin poliovirus inactivat , 28

Incidenţă
de cancer mamar , 50 / , 60, 60 /
exemple de , 52 /
obiective în calcul , 49-50
datele de mortalitate utilizate ca indice de , 73
mortalitate *versus* , 74, 75 /
prevalenţă şi , 51, 51 *t* , 53 / , 59-62, 59 / -60 / , 59 *t*
probleme cu , 55-58
de cancer tiroidian , 50 / , 75-76 , 77 / -78 /
tendinţe de timp în , 313-317 , 315 /
Densitatea de incidenţă y, 46
Rata de incidenţă , 44-49
de cancer mamar , 75 / -76 /
numitorul lui , 45
ecuaţii de calcul , 45 exemple de , 45, 45 / rata mortalităţii şi , 73 cazuri de boală nou detectate utilizate pentru a calcula , 45 , 49 /
de cancer tiroidian , 75-76, 77 / -78 /
de cancer uterin , 50 /
Cazuri de incident, pentru studii caz-control , 159-160
Perioadă incubaţie
definiţia lui , 28
boala si , 28-32, 30 /
Ajustare indirectă de vârstă , 84-85 , 85 *1*
Cauzalitate indirectă , 274, 274 /
Transmitere indirectă , 20 , 21 *b*
Potrivire individuală , 168-169
Infecţie(e). *Vezi şi infecţie specifică*
probleme de confidenţialitate , 397 de origine alimentară , 241, 241 *t* perioadele de incubaţie pentru , 29 , 31 / maternă, în timpul sarcinii , 167
Gripa, leucemia limfocitară acută şi 151-152, 151 *t*
Informaţii bias , 292-294
în studii caz-control , 165-167 , 166 *t* -167 *t*
în studiile de cohortă , 186
descrierea , 292
tipuri de f , 293 *b*
Consimţământ informat , 235 , 397 , 398 / , 400
Trasatura mostenita , 328 *t* -331 *t*
Comisia de revizuire instituţională d , 401

Analiza intenției de a trata , 211 , 365-366
Interacțiune , 299-304, 299 /, 299 *t* -302 *t*
Interdependenta , 395-396 , 396 /
Valabilitate internă, a studiului randomizat , 224, 224 /, 290
Comitetul Internațional al Editorilor Revistelor Medicale , 234
Variație interobservator , 112-117, 114 /
Interpretarea constatărilor , 404-407 , 405 /, 406*t*
Cazuri cu intervale , 360
Anchete interviu, eroare în , 57*b* Variație intraobservator , 111 , 113 /
Variație intrasubiect , 111 , 112 / Investigatori, obligații de a studia subiecții , 397-399 , 398 /
Risc involuntar , 406 *t*

J

Jenner, Edward , 12-14, 12 /-13 /

K

Metoda Kaplan-Meier , 134-136, 134 /-136 /, 134 *t* , 282 /, 343 /
Statistica Kappa , 113-117 , 116 /
Kass, Edward , 17 ani

L

Histerectomii laparoscopice , 345 *t*
Boala latentă , 23
Perioada de grație
  și supraviețuire pe cinci ani , 127, 127 /-128 /, 361-363, 361 /-362 /
  în evaluarea screening , 356, 356 /
Prejudecata timpului de livrare , 360-361, 360 /, 362 /
Principalele cauze de deces , 3 , 4 /, 4 *t* , 265 / la copii , 68 /
  tendințele mortalității în Statele Unite pentru , 73-74, 73 /-74 /
Eșantionare în funcție de lungime , 359-360, 359 /-360 /
leucemie
  limfocitară acută, expunere prenatală la gripă și , 151-152, 151 *t*
  la copii , 137, 137 /-138 / câmpuri electromagnetice și , 386
Speranța de viață y, 5, 5 /
Masa vieții
  ipotezele făcute în utilizarea , 136-138
  calcularea , 132-134, 132 *t* -133 *t* exemplu de utilizare a , 137-138, 137 /-138 /
  justificare pentru , 128-131
  calcule ale ratei de supraviețuire folosind , 128 *t* -131 *t* , 131 *b* -132 *b* , 132 /
Lind, James , 198
Legătura , 328 *t* -331 *t*
Analiza legăturilor, în studiile de familie , 317-320, 317 /-319 /
Revista de literatură , 390
Cancer la ficat , 304 *t*
Locus , 328 *t* -331 *t*
Logaritmul timpului , 31, 31 /
Studiu longitudinal y, 180

Cancer pulmonar , 50 /
  incidența f , 49-50
  rate de mortalitate pentru , 16, 16 /, 66, 68, 278 /, 297-298 , 298 /
  expunerea la radiații și , 303 *t* fumat și , 16, 158-159 , 159 *t* , 162-163 , 265 *t* , 277 , 279 /, 297 /, 297 *t* , 302 *t* -303 *t*
boala Lyme , 35, 35 /

M

Expunerea la macromediu , 379 Malarie , 43
Mamografie y, 365 , 367-370 , 368 /, 373
Management, risc , 384, 385 / Cartografiere , 328 *t* -331 *t* Studii cartografice , 317 Mascare , 207-208, 207 *t*
Studiu caz-control perechi potrivite , 251-253 , 252 /-253 /, 291 *t*
Potrivire , 167-169
  definiția lui , 167
  grupa , 167-168
  individ , 168-169 Timp mediu de supraviețuire , 141 Fișe medicale , 58 *b*
  în scopul , 399 Medicare , 339 , 344-345, 346 /
Mendel, Johann (Gregor) , 328 *t* -331 *t* Bolile mendeliane , 307-308 Moștenirea mendeliană , 328 *t* -331 *t* Meta-analiză , 387-388 , 388 / Cancerul de sân metastatic, efectele suportului psihosocial asupra supraviețuirii pacienților cu , 233-234, 233 /-234 / Teoria miasmatică , 14 Expuneri la micromediu , 379, 379 / Micrometastaze , 139
Studii migranți , 314-316, 314 *t* , 316 *t* Migrație, stadiu , 138-139 , 139 /-140 / Prejudecăți de clasificare greșită , 292 , 363 Moduri de transmitere a bolii , 20-21 , 21 *b* , 21 /
  direct , 20 , 21 *b*
  indirect , 20 , 21 *b*
Epidemiologie moleculară , 386-387 Măsuri de morbiditate , 44-62
  rata de atac , 50-51
  rata de incidență. *Consultați* Rata de incidență
  limitări ale , 55
  prevalență. *Vezi* Sursele de prevalență ale , 55, 55 *b*
Mortalitatea
  vârsta ca predictor de , 80
  evitabil , 341
  cancer de san , 66, 75 /-76 /

Mortalitatea *(Continuare)* cancer , 65 , 66 /-67 / la copii , 68 / brut , 80-82 incidență *versus* , 74, 75 / interpretarea modificărilor observate în , 86 , 87 *b* , 87 *t*
  cancer pulmonar , 66
  comparații populației de , 80-86 efect de cohortă , 85-86, 85 *t* -86 *t* ajustare directă a vârstei , 82-84 , 82 *t* ajustare indirectă a vârstei , 84-85 , 85 *t* interpretarea modificărilor observate , 86 motive pentru a studia , 65 , 73-76 cancer tiroidian , 75-76 , 77 / neajustat , 80-82
  cancer uterin , 66
Măsuri de mortalitate , 65-78 cancer r , 65 , 66 /-67 / caz-fatality. *Vezi* mortalitate proporțională cu mortalitate , 69-71 , 70 /-71 /, 70 *t* -71 *t*
  ajustare directă a vârstei , 82-84 de ani de viață potențială pierduți , 71-73 , 72 /, 73 *t*
Rata(e) mortalității , 68-69 ajustat în funcție de vârstă , 82-84 , 339, 339 /-340 / specifică vârstei , 68, 81 *t* , 83 anual , 68
  letalitate de caz *versus* , 69, 69 *b* , 125 cauza specifică , 68
  numitorul pentru r , 125 pentru diabet zaharat , 80 / specific bolii , 68 cancer pulmonar , 68
  specific rasei , 80 *t* -81 *t* specific , 68
Moubarac, Jean-Claude , 403
Studiu de intervenție cu factori de risc multipli , 229-230, 229 /-230 /
Scleroza multiplă , 315-316
Teste de screening multiple , 99-106 , 101 *t* -102 *t* , 102 /-103 /, 104 *t* , 105 /-106 /, 106 *t*
Model multiplicativ, de interacțiune , 300-301
Mutație , 328 *t* -331 *t* Infarctul miocardic poluarea aerului și , 172 , 173 / boala coronariană și , 245 /

N

Experimente naturale , 270
Istoria naturală. *Vezi și* Prognoză
  de cancer de col uterin r , 357 / punct critic de , 356 , 357 /

Istorie naturală *(continuare)*
  descrierea , 2 , 123
  de boală , 43 /, 123-146 , 354-357 , 355 /
  reprezentare schematică a , 123 , 124 /
Controlul de vecinătate , 161
Studii de caz-control imbricate , 187-189 , 188 /-189 /, 194
Sensibilitatea netă
  calculul , 101
  de teste secvențiale , 101 , 102 /
  cu două teste simultane , 102-104, 102 *t* , 103 /, 104 *t*
Calculul specificității nete de , 101 de teste secvențiale , 101 , 102 / cu două teste simultane , 104-105, 104 *t* , 105 /, 106 *t*
Defect de tub neural , 108
Neuroblastom , 371-372, 371 /, 372 *1* Screening nou-născutului , 328 *t* -331 *t* Boli nonclinice , 23
Neconformitate , 213-214

Studiu prospectiv neconcurent , 181 Clasificare greșită nediferențială , 292 Crize nonfebrile , 143, 143 / Controale nehospitalizate, pentru studii caz-control , 161-162
Nonmaleficență , 400
studii nerandomizate , 347 / înainte-după , 344-345
cohor t , 347 / -348 / descrierea , 204 / , 344-350
evaluări ale testelor de screening folosind , 363-364
simultan
populații eligibile , 347-348 populații neeligibile , 347-348 neutilizatori , 346-347 , 347 *t* program-no program , 345-346
utilizatori , 346-347
Norovirus , 26
Numărul necesar pentru a vătăma (NNH) , 223
Numărul de pacienți care ar trebui tratați , 223
Numeratorii
de caz fatal , 69
probleme cu , 55-56

O

Jurământul medicilor , 399
Obezitate , 54-55
Studii observaționale , 149-177 studii caz-control. *Vezi* Studii caz-control
studii de cohortă. *Vezi* definiția studiilor de cohortă a , 178

Observații , 9-16
Supraviețuire observată , 128-134 , 141 *t* Studii ocupaționale , 400, 400 / Ochsner, Alton , 270
Raportul de cote
în studii caz-control , 243 *t* , 246-248 , 247 /
în studiile de cohortă , 243 *t* , 248
definiția lui , 245-248
interpretare , 248
estimări de risc relativ de la , 248-250 , 249 / -250 /
de neegalat , 295
Test unilateral , 220
Cancer bucal , 302 *t* -303 *t*
Vaccin antipolio oral , 28
Osteoartrita, chirurgie artroscopică a genunchiului pentru , 231-232 , 232 /
Focar de boală , 26 , 27 /
ancheta din , 36-38
periodicitate în , 34-35, 34 /
Rezultat
măsuri de , 335-336 , *336b*, 354, 354 *b*
studii din 335
Obiective de rezultat , 336, 336 *b*
Măsurătorile rezultatelor , 206 Cercetarea rezultatelor , 338-339, 344 Prejudecăți de supradiagnostic , 363 , 364 / Supraputrivire , 168-169

P

mutații p53 , 321
Cancer pancreatic, consumul de cafea și 163 de ani , 163 *t* -164 *t* , 164 / -165 / , 271, 272 / , 295 /
Pandemie , 23-26
Papanicolau , 357-358 , 370
Cancer papilar , 75-76, 78 /
Pare, Ambroise , 198
Raportare pasivă , 42
Supraveghere pasivă , 42
Pearl, Raymond , 160
Pedigree , 328 *t* -331 *t* Reviste revizuite de colegi , 405, 405 / Ulcere peptice , 280-281 , 281 *b*
Acord procentual , 112-113 , 113 *t* , 114 /
Prevalența perioadei , 51
Contaminare periodică , 26 Boală persistentă (cronică) , 23 Persoana-timp , 45 , 46 / -48 /
Persoana-ani , 125-126 , 126 / Pertussis , 32-33 , 33 /
Studii de fază I , 226
Studii de fază II , 226
Studii de fază III , 226
Studii de fază IV , 227
Fenotip , 328 *t* -331 *t*

Fenilcetonurie , 308
Placebo , 207
Crossover planificat , 208, 209 /
Prevalența punctuală , 51
Poliomielita , 28
Tulburare polichistică renală , 318 / Trăsătură poligenică , 328 *t* -331 *t* Polimorfism , 328 *t* -331 *t*
Populația
variația biologică a , 94-95 , 95 / definit , 223
abordări etiologice , 270-271 , 270 / -271 /
comparații mortalitate , 80-86
efect de cohortă , 85-86, 85 *t* -86 *t*
ajustare directă a vârstei , 82-84, 82 *1*
ajustare indirectă a vârstei , 84-85 , 85 *t*
interpretarea modificărilor observate , 86
studiu , 223 total , 223
Risc atribuibil populației , 261-262 , 266 *t*
Abordare bazată pe populație
descrierea , 6-7
la diagnostic , 6-7
la prevenire , 380-382, 382 /
Descrierea valorii predictive pozitive a prevalenței bolii 106-107 și specificității 107-109 , 108 *t* și 109-111 , 110 / , 111 *t*
Supraveghere după punerea pe piață , 227
Prejudecată potențială , 404
Putere , 219, 219 *t*
Rugăciunea r , 197
Medicină de precizie , 322-323
Boala preclinica , 23
Faza preclinica , 6 , 355-356 , 356 / , 359 Valoare predictivă , 106-111 , 107 *t*
prevalența bolii și , 107-109 , 108 / -109 / , 108 *t*
negativ , 107
pozitiv , 106-107, 108 *t*
Sarcina, expunerea la boli în timpul , 184, 184 /
Prehipertensiune arterială, definiția , 380 Îngrijire prenatală , 339
Prevalență , 51-55
de astm , 53-54
de boală cronică de rinichi , 54 / ecuația de calcul , 51 exemple de , 52 / , 53-55, 54 /
incidență și , 51, 51 *t* , 53 / , 59-62, 59 / -60 / , 59 *t*
de obezitate , 54-55
perioada , 51
punctul , 51 , 59 *t*
probleme cu , 55-58 proportie , 56 /
Cazuri prevalente, pentru studiile caz-control , 159-160
Prevenirea
epidemiologie și , 377-379 , 378 *f* -379 *f*
abordare cu risc ridicat pentru , 6-7, 380-382
abordare bazată pe populație pentru , 6-7, 380-382, 382 *f*
primar y, 6, *6t* , 353 , 355-356 , 377 secundar y, 6, 6 *t* , 353 , 355-356 , 378 terțiar y, 6, 6 *t* , 355-356 tratament și , 18-19, 18 *f* tipuri de , 6, 6 *t*
Acțiuni preventive , 9-16
Cazul principal , 32
Prevenție primară , 6, 6 *t* , 353 , 355-356 , 377
Principiul utilității y, 397-399 Privac y, 399-401 ,400 *f*
Comisia de studiu privind protecția vieții private , 401 Probabilitatea y , 246
Studii de proces , 334-335 Probleme profesionale, în epidemiologie , 395-408
Deficit de progesteron, cancer de sân și , 182-183 , 183 *f*
Prognoză
descrierea , 2
generalizarea datelor de supraviețuire , 142-143, 143 *f*
metode de exprimare , *143b* fatalitate de caz , 125 descrierea , 124-125 supraviețuire pe cinci ani , 126-128, 126 *f* -128 *f*
Metoda Kaplan-Meier , 134-136, 134 *f* -136 *f* , 134 *t*
timpul mediu de supraviețuire , 141
supraviețuire observată , 128-134 persoane-ani , 125-126, 125 *f* -126 *f* supraviețuirea relativă , 141-142, 141 *t* , 142 *f* metode de exprimare, metoda Kaplan-Meier , *282f*
Program-fără proiectare program, pentru evaluarea serviciilor de sănătate , 345-346, 345 *t* , 346 *f*
Proporție(e)
Scopul , 45-46
rate *versus* , 50-51
din incidența totală , 263

Mortalitate proporţională , 69-71 , 70 *f* -71 *f* , 70 *t*
Studiu de cohortă prospectiv , 174 *t* , 181 , 195 *t*
Sistem de plată prospectiv , 344-345 Cancer de prostată , 50 *f*
Efectele suportului psihosocial asupra supravieţuirii pacienţilor cu cancer de sân metastatic , 233-234, 233 *f* -234 *f*
Epidemiologia politicilor publice folosită pentru , 3 , 377-394 risc şi , 393-394 efectele incertitudinii asupra , 393, 393 *f* Publication Bias , 234, 390

Q

Calitatea vieţii , 86-87
Cuantificare, în prognosticul bolii , 123 , 124 *f*
Carantină , 29

R

Race , 402-403
Radiaţia
tumori cerebrale şi , 170 expunerea în copilărie la , 170 , 183-184 Numere aleatorii , 202, 202 *b* , 202 *t* Randomizare
beneficiile din , 205 definiţia lui , 201
consideraţii etice , 235 metode de realizare , 201-202 scopul , 205 stratificat , 205 , 206 *f*
Studii randomizate , 202 *f* , 204, 204 *f* evaluări ale testelor de screening folosind , 364-367 , 365 *f* -366 *f*
Studii randomizate , 197-239 chirurgie artroscopică la genunchi pentru osteoartrita evaluată folosind , 231-232 , 232 *f* -233 *f* prevenirea cancerului de sân folosind tamoxifen , 230-231 , 230 *f* -231 *f* studii de cohortă *versus* , 186 crossover , 208-211, 209 *f* -210 *f* colectare de date , 205-20
rezultat , 206
tratament , 206 definiţia lui , 174 *t* , 197-198
design de , 198, 198 *f* , 241 *f* , 343 *f* consideraţii etice , 235 validitate externă a , 290 proiect factorial , 211, 211 *f* -212 *f* generalizarea , 223-224 , 224 *f* evaluările serviciilor de sănătate , 342-344 , 343 *f* controale istorice ale , 200 consimţământ informat pentru , 235 validitatea internă a , 224, 224 *f* , 290 factori limitanţi în , 226 mascare , 206 aplicare meta-analiză la , 388 medicamente noi , 226-227 obiectiv al , 223 rezultate ale , 219 *f* Studii randomizate *(Continuare)* efectele suportului psihosocial asupra supravieţuirii pacienţilor cu cancer de sân metastatic , 233-234, 233 *f* -234 *f* în scopurile , 198 , 231 înregistrare a , 234 rezultate ale
cercetare comparativă a eficienţei , 226
eficacitatea , 222 generalizarea , 223-224 , 224 *f* metode de exprimare , 222-223 numărul de pacienţi care ar trebui trataţi , 223
risc relativ , 222-223 medic curant despre un pacient individual , 224-226 , 225 *f* utilizări de tratament , 222
dimensiunea eşantionului , 216-222 , 217 *b* , 217 *f* -219 *f* , 219 *b*
controale simultane nerandomizate , 200-201
îngrijire accident vascular cerebral , 343 *f*
subiecte
alocare , 199-201 cursuri , 213 abandonuri , 213 , 226 mascare , 207, 207 *t* nerespectarea de la 213-214 recrutarea şi păstrarea , 222
selecţia , 199
vitamina C , 207 *t*
Tarife
proporţii *versus* , 50-51 scop de , 45
Asociaţii reale , 271, 271 *f* -272 *f*
Amintiţi-vă
părtinire asociată cu , 166-167 , 293 limitări în , 165-166 probleme de , 165-167
Prejudecăţi de trimitere , 358-359 , 359 *f*
Grupul de îngrijire recomandată , 227
Cote relative. *Vezi* Raportul de cote
Risc relativ , 222-223, 242-245 , 301 risc atribuibil *versus* , 264-266 în studiile de cohortă , 243-245, 243 *t* definiţia , 242 ecuaţia pentru , 242
importanţa lui , 259 interpretare , 242-243 , 243 *t* cota utilizată pentru estimare , 248-250 , 249 *f* -250 *f*
Supravieţuire relativă , 141-142, 141 *t* , 142 *f*
Fiabilitatea testelor de screening , 94-122 variaţie interobservator , 112-117, 114 *f* variaţie intraobservator , 111 , 113 *f*
Fiabilitatea testelor de screening *(Continuare)* variaţie intrasubiect , 111 , 112 / validitate şi, relaţia dintre , 117-118, 117 /
Replicarea constatărilor , 277 Prejudecăţi de raportare , 293
Manual de cercetare privind dovezile ştiinţifice , 391
Rata de răspuns , 220
Studiu de cohortă retrospectiv , 158-159, 174 *t* , 181, 181 / , 195 *t*
Febră reumatică r , 349, 349 / -350 / Artrita reumatoidă (AR) , 55
Risc
absolut , 240
imputabil
calculul lui 259 definiţia lui , 259 descrierea , 300 pentru grup expus , 259-261 , 260 / , 266 *t* populaţie , 261-262 , 266 *t* risc relativ *versus* , 264-266 diagramă schematică a f , 261 / fundal , 259-260 rolul epidemiologului în comunicare , 406-407
estimare , 240-258 involuntar y , 406 *t* probleme de politică referitoare la , 393-394 potenţial de prevenire a , 259-268 rudă , 222-223, 242-245 , 301 risc atribuibil *versus* , 264-266 în studiile de cohortă , 243-245, 243 *t* definiţia , 242 ecuaţia pentru , 242 importanţa lui , 259 interpretare , 242-243 , 243 *t* cota utilizată pentru estimare , 248-250 , 249 / -250 /
voluntar y , 406 *t*
Evaluarea riscului , 384-387 definirea , 384
probleme metodologice care afectează , 385
paşi implicaţi în , 384-385
Caracterizarea riscului , 385
Factori de risc , 2
Managementul riscului , 384, 385 /

S

Salmonella typhimurium , 31, 31 / Dimensiunea eşantionului , 216-222 , 217 *b* , 217 / -219 / , 219 *b* , 219 *t* , 221 *t*
Schizofrenie , 311 , 314 *t*
Teste de screening
cereri din , 107-108 cancer de col uterin , 370-371

Teste de screening *(Continuare)*
variabile continue , 97-99 , 98 / analiza cost-beneficiu ale , 373-374 dihotomice , 95-97 , 97 *t* , 101 / eficacitatea , 354 *b*
evaluare a
studii caz-control pentru r , 363-364
screening pentru cancerul de col uterin , 370-371 supravieţuire la cinci ani , 361-363
Studiul planului de asigurări de sănătate , 364-365 , 365 / , 367 / -368 /
distorsiunea timpului de realizare , 360-361, 360 / , 362 / eşantionare părtinitoare în funcţie de lungime , 359-360 , 360 /
screening mamografic , 367-370 , 368 /
probleme metodologice , 358-363 părtinire de clasificare greşită , 363 screening - ul neuroblastomului , 371-372, 371 / , 372 *t*
studii nerandomizate , 363-364 bias de supradiagnostic , 363 studii randomizate , 364-367 , 365 / -366 /
părtinire de trimitere , 358-359 , 359 /
rezultate care nu arată niciun beneficiu al screening-ului , 373
modele de studiu pentru , 363-372
mamografie y, 365 , 367-370 , 368 / , 373
multiplu , 99-106 , 101 *t* -102 *t* , 102 / -103 / , 104 *t* , 105 / -106 / , 106 *t*
neuroblastom , 371-372, 371 / , 372 *t*
Papanicolau , 357-358 , 370
valoarea predictivă a , 106-111 , 107 *t*
prevalenţa bolii şi , 107-109 , 108 / -109 / , 108 *t*
negativ , 107
pozitiv , 106-107, 108 *t*
fiabilitatea lui , 94-122
variaţie interobservator , 112-117, 114 /
variaţie intraobserver , 111 , 113 / variaţie intrasubiect , 111 , 112 / valabilitate şi, relaţie între , 117-118, 117 /
rezultate care nu arată nici un beneficiu de , 373 sensibilitate de
evaluare a , 372, 373 /

descrierea , 95, 96 *t*
secvențial
descrierea , 99-101 exemplu de , 102 / teste simultane și, comparații între , 105-106
simultan
descrierea , 101-102
Teste de screening *(Continuare)* sensibilitate netă utilizând , 101 *t* -102 *t* , 102-104, 103 / , 104 *t*
specificitate netă utilizând , 101 *t* -102 *t* , 104-105 , 105 / teste secvențiale și, comparații între , 105 /
specificitatea evaluării , 372, 373 / descrierea , 95, 96 *t* în două etape
descrierea , 99-101 exemplu de , 102 /
valabilitatea f , 94-122 , 96 *t* -97 *t* , 117 / Scurv y, 198
Rata de atac secundar , 32
Prevenție secundară , 6, 6 *t* , 353 , 355-356 , 378
Convulsii
febril , 142 nonfebril , 143 /
Prejudecăți de selecție , 289-292
în studii caz-control , 159-160
în studiile de cohortă , 185 definiția lui , 289
exemplu de , 214, 290 părtinire de excludere , 291 distorsiunea timpului de realizare , 360-361, 360 / , 362 / eșantionare distorsionată în funcție de lungime , 359-360, 359 / -360 /
prejudecăți de supradiagnostic , 363 , 364 /
părtinire de trimitere , 358-359 , 359 / selectarea subiecților pentru un studiu *versus* , 290
Semmelweis, Ignaz , 9-12 , 10 / Sensibilitate , 95, 96 *t*
evaluare a , 372, 373 / net , 101 *t* -102 *t* , 102-104, 104 *t*
Legat de sex, definiția , 328 *t* -331 *t*
„Epidemiologia pantofilor din piele”, 14-15
Incertitudine semnificativă y, 406 Controale nerandomizate simultane, în studiile randomizate , 200-201
Studii simultane nerandomizate , 345-346
Polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP) , 328 *t* -331 *t*
Epidemie cu o singură expunere, vehicul comun , 31
Piele
cancer, rate de incidență de , 50 / agenți infecțioși care intră prin , 21 Variola , 12-14
Fumatul , 16
studiu de cohortă de , 178, 179 *t* boala coronariană și , 158, 158 *t* , 243, 243 *t* , 262 , 263 *t* , 264 , 265 *t*
Fumatul *(continuare)*
cancer esofagian și , 298 / , 299 cancer pulmonar și , 16, 158-159 , 159 *t* , 162-163 , 265 *t* , 277 , 279 / , 297 / , 297 *t* , 302 *t* -303 *t*
matern , 272 / -273 / cancer cu celule scuamoase și , 321 , 322 /
Zăpadă, Ioan , 14-16, 14 / , 397
Schimbarea societală , 396
Tarif specific , 68
Specificitatea y , 95, 96 *t*
evaluare a , 372, 373 /
de asociere , 279
net , 101 *t* -102 *t* , 104-105 valoare predictivă pozitivă și , 109-111 , 110 / , 111 *t*
Spina bifida, nivelurile **a** -fetoproteinei în lichidul amniotic ca test de screening pentru , 108 , 109 /
Asociații false , 271
Cancerul cu celule scuamoase, fumatul și , 321 , 322 /
Migrare etape , 138-139 , 139 / -140 / Rata de mortalitate standardizată , 84 , 85 *1 Staphylococcus aureus* bacteriemia , 55 , 56 / , 56 *t*
Îngrijire în trepte , 227
Cancer de stomac , 280-281 , 313 , 314 *t* , 315 /
Stratificare , 296-297
Randomizare stratificată , 205 , 206 / Infecție streptococică , 16-17
AVC , 342-343 , 343 /
Populația de studiu , 223-224
Boala subclinica , 21-23
Subiecte
obligațiile anchetatorilor de a studia , 397-399 , 398 /
studii randomizate
alocare , 201-205 cursuri , 213 abandon , 213 nerespectarea de la 213-214 recrutarea și păstrarea , 222 selecția , 199
Interviuri surogat , 293
Supraveghere
activ , 42
definiția lui , 41-43
în țările în curs de dezvoltare , 42-43 de factori de risc de mediu evaluați utilizând , 43
datele de mortalitate utilizate pentru , 43
pasiv , 42-43
Prejudecata de supraveghere , 293
Curba de supraviețuire , 131 , 132 /
Rata de supraviețuire la cinci ani , 126-128, 126 / -128 / , 361-363 tabel de viață pentru calcularea , 128 *t* -131 *t* , 131 *b* -132 *b* , 132 /
Susceptibilitate y, 26-27 determinanți ai , 378
Sinergism , 302
Revizuire sistematică , 388

T

Tamoxifen, pentru prevenirea cancerului mamar , 230-231, 230 /
Tenofovir/emtricitabină , 18
Prevenție terțiară , 6, 6 *t* , 355-356 Cancer tiroidian , 50 / , 75-76, 77 / -78 /
Tendințe în timp, în incidența bolii , 313-317 , 315 /
Tutun. *Vezi* Fumatul de țigări; Fumatul Populația totală
calculele riscului atribuibil de , 261-262 , 266 *t*
descrierea lui , 223
Genetica tradițională , 307-308
Model tradițional de factor de risc, de epidemiologie , 378, 378 /
Trăsătură , 328 *t* -331 *t*
Transmitere, boală , 20-40 suprafețe corporale , 21 , 22 / direct , 20 , 21*b* picătură , 21 / indirect , 20 , 21 *b* Prezentare generală a , 20 , 41
Tratament atribuit și primit , 206 prevenire și , 18-19, 18 / rezultate ale studiilor randomizate utilizate în , 222
Adevărate negative , 96
Adevărate pozitive , 96
Truvada , 18 ani
Tuberculoză , 50 / cancer și , 160, 160 *t*
Studii gemene , 309-312 , 310 / -312 / , 310 *t* -312 *t* , 390
Eroare de tip I , 218
Eroare de tip II , 218
tifoidă , 23 martie

U

Mortalitatea neajustată , 80-82
Incertitudine y, 391-393, 391 / , 392 *b* semnificativ , 406
Curba unimodală , 94-95
Rata de cote fără egal , 295
Încrucișare neplanificată , 208-211, 210 /
Experimente neplanificate , 270
US Preventive Services Task Force , 283, 283 *t* , 285 / , 286 *t* , 370
Ghidurile Chirurgului General al SUA pentru inferențe cauzale , 390-391
Rate de incidență a cancerului uterin de , 50 / rate de mortalitate pentru , 66
Utilitate, principiul lui , 397-399

V

Vaccinarea , 13
Valabilitate externă, a studiului randomizat , 223-224 , 224 / , 290
de teste screening , 94-122 , 96 *t* -97 *t* , 117 / , 290
Variație , 12
Tromboză venoasă , 320-321
Vibrio cholerae , 15-16
Risc voluntar , 406 *t*
Prejudecata de voluntariat , 366

W

Apă, fluorurare a , 14-15 , 15 / Virusul West Nile , 35-36 , 36 / -37 / testarea Western blot , 372
Tuse convulsivă , 32-33 , 33 / -34 /
Fenomenul Will Rogers , 141
Wilson, Robert , 382
Prejudecată dorință , 293

Inițiativa pentru sănătatea femeilor , 383, 383 /
Eforturile Organizației Mondiale a Sănătății de eradicare a variolei prin 13-14

X

X-linked, definiția lui , 328 *t* -331 *t*

Y

Ani de viață potențial pierduți (YPLL) , 71-73 , 72 / , 73 *t*
Yerushalmy, Iacov , 272-274
YPLL. *Vedeți* Ani de viață potențială pierduți

Z

Virusul Zika
zone cu risc de , 149 , 151 / în timpul sarcinii , 149 , 150 /